

NELSON FERNANDES DE SOUZA JÚNIOR

EFEITOS DA HIPERTENSÃO PORTAL NA
MORFOLOGIA DO INTESTINO DELGADO
EM RATOS.

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-
Graduação em Clínica Cirúrgica do Setor
de Ciências da Saúde da Universidade Fe-
deral do Paraná como requisito parcial à
obtenção do Grau de Mestre.

CURITIBA
1993

A ADRIANE.

*Um pouco pelo tanto que
me tem oferecido.*

*"Se eu enxerguei mais longe
é porque eu estava sobre os
ombros de um gigante!"*

(Isaac Newton)

*A você ANDERSON, meu
irmão e companheiro*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Zacarias Alves de Souza Filho, pelo seu apoio e exemplo de médico.

Ao Prof. Giovani Loddo, pelo incentivo e sugestões.

Ao Prof. João Maria Ferraz Diniz, entusiasta da patologia veterinária, pelos seus ensinamentos e dedicação.

Ao Prof. Alécio José Crzybowski, pela sua exaustiva colaboração neste trabalho.

A Médica Veterinária Silvana Maris Cirio, patologista do Laboratório de Patologia Animal - PANLAB pelo seu interesse e seu auxílio neste trabalho.

A Médica Veterinária Regina Patrícia Costa Ritzmann e ao Acadêmico de Medicina Veterinária, Celso Sadao Oda, pela extensiva colaboração.

Aos Técnicos de Anatomia Patológica, Iliane Blanc Gagno, Maurício de Oliveira e Bina de Jesus Tavares Blanc do Hospital de Clínicas, pela dedicação e solicitude com que sempre me atenderam.

Aos meus sogros Adir e Orli, pelo estímulo e auxílio na realização deste trabalho.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS	v
LISTA DE GRÁFICOS	vi
LISTA DE FOTOS	vii
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUÇÃO	1
1 DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA	3
1.1 DEFINIÇÃO	3
1.2 CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA	3
2 MATERIAL E MÉTODOS	6
2.1 ANIMAIS PARA O EXPERIMENTO	6
2.2 PRODUÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTAL	8
2.3 DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO PORTAL	8
2.4 PROCEDIMENTO ANALÍTICO	11
2.4.1 Estudo em Microscopia Ótica	11
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	11
3 RESULTADO	12
3.1 VILOSIDADES	20
3.2 MUCO NA SUPERFÍCIE DA MUCOSA	21
3.3 BORDA ESTRIADA	23
3.4 CAMADA EPITELIAL	25
3.5 EDEMA	26
3.6 PRESENÇA DE LINFÓCITOS	31
3.7 VASOS	32

3.8 FÍGADO	35
4 DISCUSSÃO	45
5 CONCLUSÃO	51
ANEXO - QUADROS ESTATÍSTICOS	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57

LISTA DE QUADROS

1 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO GRUPO CONTROLE COM GRUPOS DE HIPERTENSÃO PORTAL EM RELAÇÃO AO PESO E AS PRESSÕES ARTERIAL (PA) E VENOSA (PVP)	12
2 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO GRUPO CONTROLE COM OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO	14
3 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO A 15, 30 E 60 DIAS, PARA O DUODENO, JEJUNO E ÍLEO	15
4 - PRESENÇA DO MUCO NA SUPERFÍCIE DA MUCOSA, BORDA ESTRIADA, CONGESTÃO E EDEMA NOS GRUPOS DE CONTROLE E NOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO	22
5 - INTENSIDADE DA CONGESTÃO E DE EDEMA EM RELAÇÃO AOS GRUPOS DE CONTROLE E OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL	30

LISTA DE GRÁFICOS

1 - VALORES MÉDIOS DA MUCOSA, EM MICRÔMETROS, DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL	36
2 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA MUSCULAR DA MUCOSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL	37
3 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA SUBMUCOSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL	38
4 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA MUSCULAR CIRCULAR, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL ..	39
5 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA MUSCULAR LONGITUDINAL, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL	40
6 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA SEROSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL	41
7 - VALORES MÉDIOS DA ALTURA DAS CÉLULAS EPITELIAIS, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO CONTROLE COM HIPERTENSÃO PORTAL	42
8 - INTENSIDADE DA CONGESTÃO NOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO	43
9 - INTENSIDADE DO EDEMA NOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO	44

LISTA DE FOTOS

1 - ANESTESIA - PESO - POSIÇÃO	7
2 - CATETERIZAÇÃO	9
3 - MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO	10
4 - VASCULARIZAÇÃO DAS ALÇAS INTESTINAIS E MESENTÉRIO ..	16
5 - VASCULARIZAÇÃO DO MESENTÉRIO INTESTINAL	17
6 - VASCULARIZAÇÃO AUMENTADA NA PAREDE DO INTESTINO GROSSO	18
7 - VASCULARIZAÇÃO AUMENTADA DA PAREDE DO INTESTINO DELGADO E O SEU MESENTÉRIO	19
8 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	20
9 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	21
10 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	23
11 - JEJUNO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	24
12 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	25
13 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	26
14 - JEJUNO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	27
15 - JEJUNO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	28
16 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	29
17 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	31
18 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	32
19 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	33
20 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL	34

RESUMO

O objetivo do presente estudo é avaliar as repercussões histológicas da hipertensão portal no intestino delgado em ratos. A hipertensão portal foi induzida em 45 ratos através da ligadura parcial da veia porta. O grupo controle consistiu de 15 ratos que foram submetidos a "sham operation". Os ratos com ligadura da veia porta foram submetidos a uma segunda cirurgia após 15 dias, um segundo grupo após 30 dias e um terceiro grupo após 60 dias, quando a pressão portal foi aferida, e foram colhidos espécies histológicos de duodeno, jejuno, íleo e fígado para o estudo morfológico. A hipertensão portal estava consistentemente estabelecida nos três grupos. O estudo histológico demonstrou edema importante na submucosa com desprendimento da camada basal e do córion, além de alterações morfológicas estatisticamente significativas das camadas mucosa, muscular e serosa. Concluiu-se que a hipertensão portal leva a modificações na morfologia em todas as camadas do intestino delgado. Infere-se que estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento da desnutrição em pacientes com hipertensão portal.

ABSTRACT

The purpose of this research is to evaluate the histological effects of portal hypertension of small intestine in rats. Portal hypertension was induced in a group of 45 rats through a partial portal vein ligation. There was a control group, of 15 rats which underwent sham operation. A group of rats underwent a second surgery after 15 days, a second group after 30 days, and a third group after 60 days, where the portal pressure was measured and histological specimens were collected from the duodenum, jejunum, ileum and liver for morphological analysis. Portal hypertension was consistently established in the three groups. The histological review showed large submucosal edema with the loosening of the basal layer and of the corium, besides statistically significant morphological changes in the mucosal, muscularis and serosal layers. The study came to the conclusion that portal hypertension leads to morphological changes in all the layers of the small intestine. It is inferred that these changes may contribute to the occurrence of malnutrition in patients with portal hypertension.

INTRODUÇÃO

O intestino delgado é um órgão vital responsável pela absorção de nutrientes; desempenha também a função de barreira contra a absorção de substâncias potencialmente nocivas, ou patógenos.

Sua fisiologia depende da complexa interação de diferentes fatores estruturais, químicos, enzimáticos e endócrinos. Em consequência da posição que ocupa, e da complexa dependência em relação a outros órgãos, torna-se muitas vezes difícil definir se a deficiência de absorção observada em determinado doente ocorre por conta de disfunção do delgado, ou de outro órgão associado.²⁰

A desnutrição é comumente verificada em pacientes com doença hepática avançada com hipertensão portal.^{47,23} Disfunção no metabolismo hepático de aminoácidos, gorduras e outros nutrientes, assim como hipovitaminoses e diminuição da ingesta calórica, são fatores que possivelmente estão envolvidos.

Ainda está pouco esclarecida a contribuição da hipertensão portal na desnutrição destes pacientes. Entretanto, estudos em animais têm demonstrado que o aumento da pressão portal resulta em uma diminuição de absorção de sódio,^{60, 50} D-xylose¹⁹ e amônia,²⁵ mas não de proteína ou gordura.²² GRANDISON et al. (1980)²⁵ demonstraram uma relação inversa entre a pressão portal e o fluxo sanguíneo esplâncnico, e afirmaram que a desnutrição observada em animais com

hipertensão portal aguda era secundária a alterações do fluxo capilar intestinal.

O objetivo do presente estudo é demonstrar possíveis alterações morfológicas do intestino delgado em consequência de um aumento da pressão na veia porta per se, em animais com fígado normal, que possam contribuir para o desenvolvimento da desnutrição em pacientes com hipertensão portal.

1 DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

1.1 DEFINIÇÃO

A hipertensão portal é definida como um aumento na pressão da veia porta acima da normal, que se encontra entre 5 e 10mmHg.

Na hipertensão portal, a pressão direta da veia porta encontra-se entre 15 e 40mmHg.

A hipertensão portal é o resultado de uma obstrução relativa ou absoluta do fluxo esplâncnico, ou de um aumento do fluxo sangüíneo portal, o que é menos comum.^{57,56}

No sistema venoso portal normal, o fluxo venoso intestinal (veia mesentérica superior e inferior) e o fluxo da veia esplênica, pancreática e gástrica (direita e esquerda), vão drenar para a veia porta.^{9, 12, 30}

Na hipertensão portal, a obstrução do fluxo sangüíneo portal leva ao desenvolvimento de numerosas colaterais, resultantes do aumento da pressão no sistema portal em relação à pressão do sistema circulatório.

1.2 CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

A hipertensão portal pode ser classificada em dois grupos principais: pré-sinusoidal (intra-hepática e extra-hepática) e pós-sinusoidal; (intra-hepática e extra-hepática). Esta classificação permite distinguir pacientes com hipertensão portal não cirróticos (pré-sinusoidal) daqueles pacientes com lesões hepatocelulares (sinusoidal e pós-sinusoidal).

A obstrução pré-sinusoidal extra-hepática é na grande maioria das vezes resultante da trombose na veia porta. Na criança, é mais comumente causada por sépsis periumbilical, onfalites, anomalias congênitas.^{9, 12, 30} No adulto, a oclusão por doenças malignas é a causa mais comum da trombose na veia porta, ainda que policitemia, pancreatite e linfadenopatia tenham sido implicados. Na obstrução pré-sinusoidal extra-hepática, a pressão na veia hepática é normal; no entanto, a pressão direta da veia porta apresenta-se aumentada, parênquima hepático normal, e os fatores de coagulação encontram-se normais.

A obstrução pré-sinusoidal intra-hepática também é associada à pressão normal da veia hepática, parênquima hepático normal e aumento direto da pressão na veia portal. As causas incluem: esquistossomose (mais comum), mieloesclerose, leucemia mielóide, fibrose hepática congênita e sarcoidose.⁵⁵ Exposição por tempo prolongado e determinadas substâncias tóxicas (cloreto vinil arsênico) podem causar fibrose da veia porta intra-hepática, também levando à obstrução pré-sinusoidal. E, finalmente, antes que os nódulos regenerativos tenham se desenvolvido na cirrose biliar primária, ela pode estar associada com fibrose pré-sinusoidal.³⁰

Obstrução sinusoidal intra-hepática é freqüentemente causada por cirrose proveniente de hepatite alcoólica aguda ou hepatite viral. Neste tipo de hipertensão portal, a pressão da veia hepática está aumentada e o parênquima hepático está alterado. Na cirrose, dificilmente a obstrução sinusoidal está sozinha; observa-se o envolvimento dos elementos tanto pré-sinusoidal como sinusoidal. Através dos nódulos de regeneração,

desenvolve-se uma obstrução mecânica, conseqüentemente, um aumento no fluxo sangüíneo esplâncnico através das colaterais, contribuindo para a patogênese desta condição.^{24, 56} Coagulopatias e vários graus de falência hepática estão freqüentemente presentes.

Como na hipertensão portal sinusoidal, a obstrução hepática pós-sinusoidal não é freqüentemente vista como um fenômeno isolado, e sim associada a outros níveis de obstrução. As causas incluem: cirrose alcoólica e pós-necrótica, bem como a hemocromatose. Obliteração das vênulas hepáticas na sua origem intralobular ocorre na hepatite alcoólica (esclerose hialina central) ou secundária à compressão do parênquima hepático pelos nódulos de regeneração.

A etiologia clássica de obstrução extra-hepática pós-sinusoidal é a Síndrome de Budd-Chiari, a qual resulta da oclusão da veia hepática ou da veia cava em algum ponto próximo ao átrio direito. As origens desta obstrução geralmente são desconhecidas. No entanto, causas como carcinomas de adrenal e renal, trauma, gravidez, contraceptivos, hepatomas, doenças veno-oclusivas e hepatite alcoólica aguda têm sido observadas.⁴¹

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 ANIMAIS PARA O EXPERIMENTO

Todo o estudo foi realizado em ratos machos, da raça Sprague-Dawley, provenientes do Instituto de Tecnologia do Paraná - TECPAR, pesando 260 a 380g, que foram distribuídos de forma randomizada em grupos com hipertensão portal ou em grupos controle (Sham-Operated).

Foram utilizados para o experimento sessenta ratos, que foram divididos em quatro grupos:

Grupo 1

 : animais com estenose parcial da veia porta
(n=15) com 15 dias de evolução pós-operatória.

Grupo 2

 : animais com estenose parcial da veia porta
(n=15) com 30 dias de evolução pós-operatória.

Grupo 3

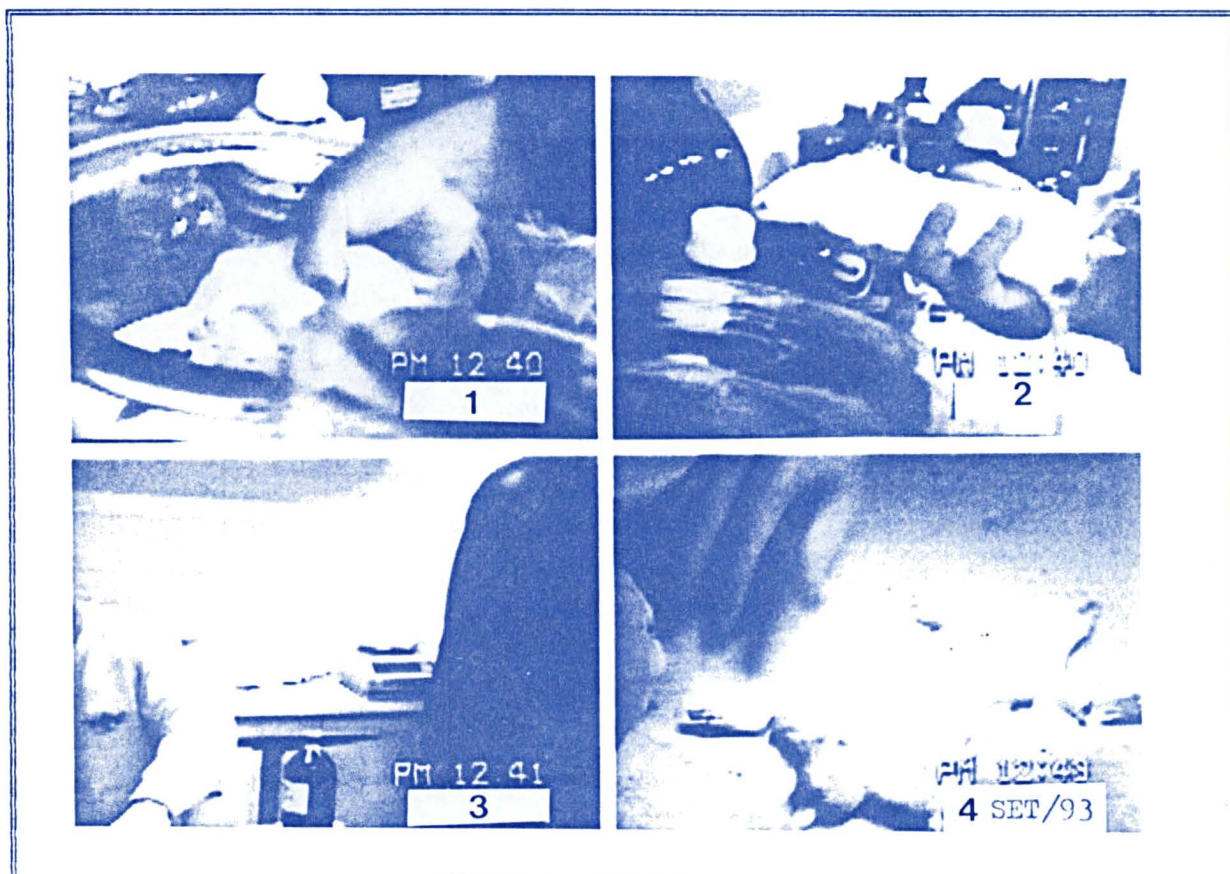
 : animais com estenose parcial da veia porta
(n=15) com 60 dias de evolução pós-operatória.

Grupo Controle

 : somente laparotomia e visualização da veia
(n=15) porta.

Em todos os procedimentos cirúrgicos utilizou-se a anestesia inalatória com éter etílico. Os ratos foram alimentados exclusivamente com ração específica para a espécie (Nuvilab-CR1) e água. Foi permitido acesso à alimentação até 18 horas antes da cirurgia. Não houve restrição de água.

FOTO 1 - ANESTESIA - PESO - POSIÇÃO



- 1 - Rato na campânula para a anestesia
- 2 - Rato anestesiado
- 3 - Pesagem do rato
- 4 - Posicionamento do animal na mesa operatória

2.2 PRODUÇÃO DA HIPERTENSÃO PORTAL

A hipertensão portal foi provocada através de uma ligadura parcial da veia porta.⁴⁵

A veia porta foi exposta mediante uma incisão na linha média. Um cateter de polietileno, de 0,9 mm de diâmetro externo, foi posicionado ao longo da veia, e com um fio de algodão 5-0 foi realizada a ligadura de ambos (cateter e veia). O cateter foi removido, criando uma estenose parcial da veia porta. A parede abdominal foi fechada em dois planos: as camadas músculo-aponevrótica e peritônio com Vicryl 4-0 sutura contínua; a pele com Mono Nylon 4-0, pontos simples separados.

2.3 DETERMINAÇÃO DA PRESSÃO PORTAL

A mensuração da pressão portal foi realizada nos grupos 1, 2, 3, 15, 30, 60 dias, respectivamente, após a intervenção cirúrgica inicial; e comparadas com a mensuração da pressão da veia porta no grupo controle.

Na reoperação, o abdômen foi reaberto, a artéria femoral direita foi dissecada e puncionada com Abocath nº 22 conectada a um manômetro, pelo qual foi realizada a aferição da pressão arterial.

A mensuração da pressão portal foi realizada através da cateterização da veia mesentérica cranial* com Abocath nº 22, próxima à junção com a veia esplênica e acoplada a um monitorizador de pressão da marca Siemens, com aferição em mmHg, usando como referência o nível da veia cava caudal.**

*Veia mesentérica superior.

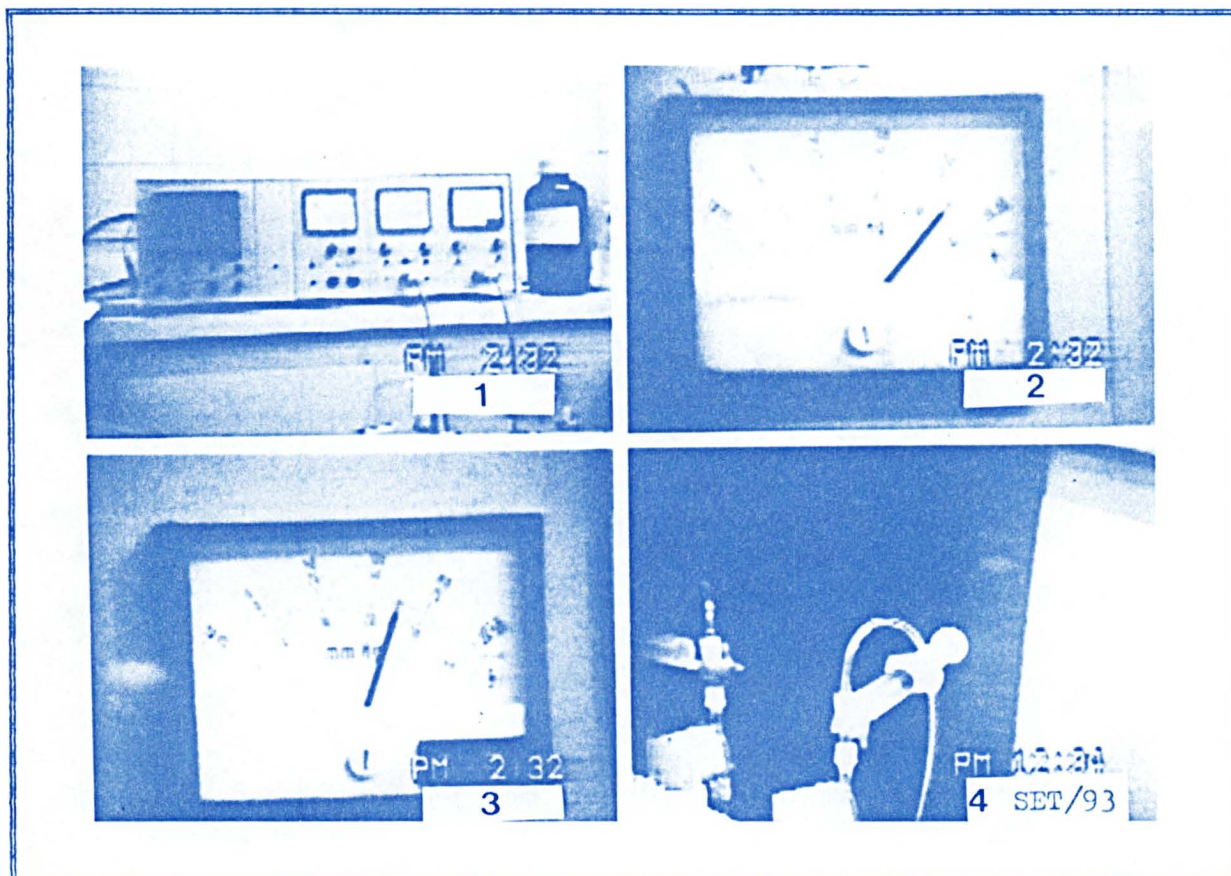
**Veia cava inferior.

FOTO 2 - CATETERIZAÇÃO



- 1 - Cateterização da veia mesentérica cranial
- 2 - Cateterização da artéria femoral direita

FOTO 3 - MONITORIZAÇÃO DA PRESSÃO



- 1 - Manômetro Siemens
- 2 - Aferição da pressão da artéria femoral direita em mmHg
- 3 - Aferição da pressão da veia porta em mmHg
- 4 - Sistema de conexão entre o aparelho e o experimento

2.4 PROCEDIMENTO ANALÍTICO

Após as determinações das pressões arterial e portal, os animais foram sacrificados com uma overdose de Éter Etílico e tiveram retirados segmentos do duodeno, jejuno, íleo e fígado; cujos segmentos foram fixados em "Bouin" (Ac. Pícrico, Ac. Acético, Formol) por 5 horas (tempo determinado em teste piloto) e a seguir conservados em uma solução de formol a 10%.

2.4.1 Estudo em Microscopia Ótica

Os segmentos fixados pelo "Bouin" foram desidratados, diafonizados e incluídos em parafina. Cortes histológicos longitudinais e com 5 micrômetros de espessura foram corados pelas técnicas de Hematoxilina de Harris e Eosina (H.E), Tricômico de Masson, P.A.S. (Ácido Periódico de Schiff), Métodos para Reticulina de Perdrau-Bielschowsky e Método de Wirgert para Fibras Elásticas.

Com ocular micrométrica marca Reichter, foi medida a espessura de cada túnica separadamente, assim como o tamanho de células epiteliais. As extremidades das vilosidades foram observadas por campo em aumento de 400 vezes. Também foram observadas a borda estriada e a presença de edema, da congestão vascular intramural e da camada superficial de muco.

Após a análise microscópica, lâminas selecionadas foram fotomicrografadas em microscópio.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A metodologia utilizada está baseada no teste paramétrico "t de Student", para amostras independentes. O nível de significância adotado (ou probabilidade de significância) foi de 5%. Os resultados estão apresentados em forma de quadros e gráficos, complementados pelas respectivas análises.

3 RESULTADO

A técnica de ligadura parcial da veia porta apresentou valores significantes, comprovando o estado de hipertensão portal nos grupos 1, 2, e 3 (quadros 1 e A1, em anexo).

QUADRO 1 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO GRUPO CONTROLE COM GRUPOS DE HIPERTENSÃO PORTAL EM RELAÇÃO AO PESO E AS PRESSÕES ARTERIAL (PA) E VENOSA (PVP)

ANÁLISE	RESULTADO DO TESTE	PROBABILIDADE PADRÃO	SIGNIFICÂNCIA
15 Dias			
- Peso (gr)	-0,95	$p > 0,05$	NS
- PA	0,19	$p > 0,05$	NS
- PVP	-6,00	$p < 0,01$	S
30 Dias			
- Peso (gr)	-0,04	$p > 0,05$	NS
- PA	0,55	$p > 0,05$	NS
- PVP	-7,37	$p < 0,01$	S
60 Dias			
- Peso (gr)	1,01	$p > 0,05$	NS
- PA	0,37	$p > 0,05$	NS
- PVP	-8,79	$p < 0,01$	S
ENTRE GRUPOS			
15 Dias x 30 Dias			
- Peso (gr)	-2,31	$p < 0,05$	S
- PA	1,52	$p > 0,05$	NS
- PVP	-0,65	$p > 0,05$	NS
15 Dias x 60 Dias			
- Peso (gr)	-4,33	$p < 0,01$	S
- PA	0,20	$p > 0,05$	NS
- PVP	-1,16	$p > 0,05$	NS
30 Dias x 60 Dias			
- Peso (gr)	-1,79	$p > 0,05$	NS
- PA	-1,96	$p > 0,05$	NS
- PVP	-0,53	$p < 0,05$	NS

NOTA: Aplicado o teste paramétrico "t de Student".

Macroscopicamente, o intestino delgado apresentou vasodilatação importante do seu mesentério (fotos de 1 a 4). Nos grupos com hipertensão portal, não foi observada a presença de líquido ascítico na cavidade abdominal.

Microscopicamente, todas as túnicas do duodeno, jejuno e do íleo dos grupos 1, 2, 3 e seus respectivos grupos controle foram medidas. O valor médio de cada grupo, assim como a maior e a menor medida com seus respectivos desvios padrão, estão apresentados nos quadros A2, A3 e A4 (em anexo) e nos gráficos de 1 a 7 - ao final deste item.

O estudo histológico mostrou a variação média na espessura de cada túnica, do duodeno, jejuno e íleo dos citados grupos.

O Grupo 1 apresentou uma variação significativa na muscular longitudinal do jejuno e na túnica da mucosa e muscular circular do íleo. O Grupo 2 demonstrou variação na submucosa, muscular circular e células epiteliais do duodeno; muscular circular e longitudinal e das células epiteliais do jejuno e na camada muscular da mucosa íleal. O Grupo 3 revelou uma variação significativa somente para a camada serosa e células epiteliais do duodeno. Tais variações estão relatadas no quadro 2.

No quadro 3 são apresentadas as relações comparativas entre os grupos com hipertensão portal, demonstrando seus graus de variação.

QUADRO 2 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DO GRUPO CONTROLE COM OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO

FRAGMENTO	GRUPO 1 (15 DIAS)		GRUPO 2 (30 DIAS)		GRUPO 3 (60 DIAS)	
	Resultado do Teste	Signifi- cância ¹	Resultado do Teste	Signifi- cância ¹	Resultado do Teste	Signifi- cância ¹
DUODENO						
Mucosa	-0,16	NS	-0,52	NS	0,19	NS
Muscular da Mucosa	-1,54	NS	1,90	NS	-0,94	NS
Submucosa	-0,58	NS	2,21	S	-1,29	NS
Muscular Circular	0,89	NS	2,64	S	0,87	NS
Muscular Longitudinal	0,13	NS	-0,04	NS	0,51	NS
Serosa	0,22	NS	0,78	NS	-2,10	S
Células Epiteliais (alt)	0,72	NS	-6,25	S	-5,20	S
JEJUNO						
Mucosa	0,56	NS	0,00	NS	1,09	NS
Muscular da Mucosa	0,00	NS	-1,17	NS	0,00	NS
Submucosa	0,00	NS	-0,34	NS	-1,92	NS
Muscular Circular	-0,46	NS	5,56	S	0,51	NS
Muscular Longitudinal	-2,72	S	3,50	S	-1,07	NS
Serosa	-1,00	NS	0,00	NS	0,75	NS
Células Epiteliais (alt)	0,42	NS	-2,65	S	0,00	NS
ÍLEO						
Mucosa	4,52	S	0,61	NS	0,23	NS
Muscular da Mucosa	-0,77	NS	-2,53	S	-1,01	NS
Submucosa	0,19	NS	0,49	NS	-0,15	NS
Muscular Circular	-2,68	S	2,08	NS	0,15	NS
Muscular Longitudinal	1,30	NS	-0,28	NS	0,44	NS
Serosa	-1,87	NS	-1,79	NS	0,90	NS
Células Epiteliais (alt)	0,49	NS	0,04	NS	0,56	NS

NOTA: Aplicado o teste paramétrico "t de Student". Valores tabelados do teste: 2,10 (0,05); 2,55 (0,02) e 2,88 (0,01).

¹NS = não significativo; S = significativo.

QUADRO 3 - RESULTADO DO TESTE APLICADO NA COMPARAÇÃO DOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO A 15, 30 E 60 DIAS, PARA O DUODENO, JEJUNO E ÍLEO

FRAGMENTO	15 DIAS x 30 DIAS		15 DIAS x 60 DIAS		30 DIAS x 60 DIAS	
	Resultado do Teste	Significância ¹	Resultado do Teste	Significância ¹	Resultado do Teste	Significância ¹
DUODENO						
Mucosa	1,68	NS	1,76	NS	0,42	NS
Muscular da Mucosa	2,33	S	1,12	NS	-1,98	NS
Submucosa	-1,34	NS	-2,04	NS	-1,32	NS
Muscular Circular	2,74	S	1,97	NS	-0,10	NS
Muscular Longitudinal	-1,34	NS	-2,96	S	-1,89	NS
Serosa	0,49	NS	-1,17	NS	-1,73	NS
Células Epiteliais (alt)	-2,90	S	-0,78	NS	1,80	NS
JEJUNO						
Mucosa	0,85	NS	2,14	S	1,71	NS
Muscular da Mucosa	0,00	NS	1,14	NS	1,03	NS
Submucosa	-0,40	NS	-1,54	NS	-1,17	NS
Muscular Circular	3,05	S	-0,94	NS	-3,34	S
Muscular Longitudinal	2,65	S	-1,98	NS	-3,33	S
Serosa	1,00	NS	-1,06	NS	-1,87	NS
Células Epiteliais (alt)	1,29	NS	0,77	NS	0,77	NS
ÍLEO						
Mucosa	3,45	S	2,85	S	-1,24	NS
Muscular da Mucosa	0,46	NS	0,00	NS	-0,40	NS
Submucosa	-1,27	NS	-3,46	S	-2,82	S
Muscular Circular	5,61	S	3,06	S	-4,80	S
Muscular Longitudinal	1,02	NS	-2,12	S	-3,17	S
Serosa	0,99	NS	0,54	NS	-0,66	NS
Células Epiteliais (alt)	2,04	NS	1,99	NS	0,47	NS

NOTA: Aplicado o teste paramétrico "t de Student". Valores tabelados do teste: 2,05 (0,05); 2,47 (0,02) e 2,76 (0,01).

¹NS = não significativo; S = significativo, ou seja, $p < 0,05$; $p < 0,02$; $p < 0,01$.

FOTO 4 - VASCULARIZAÇÃO DAS ALÇAS INTESTINAIS E MESENTÉRIO

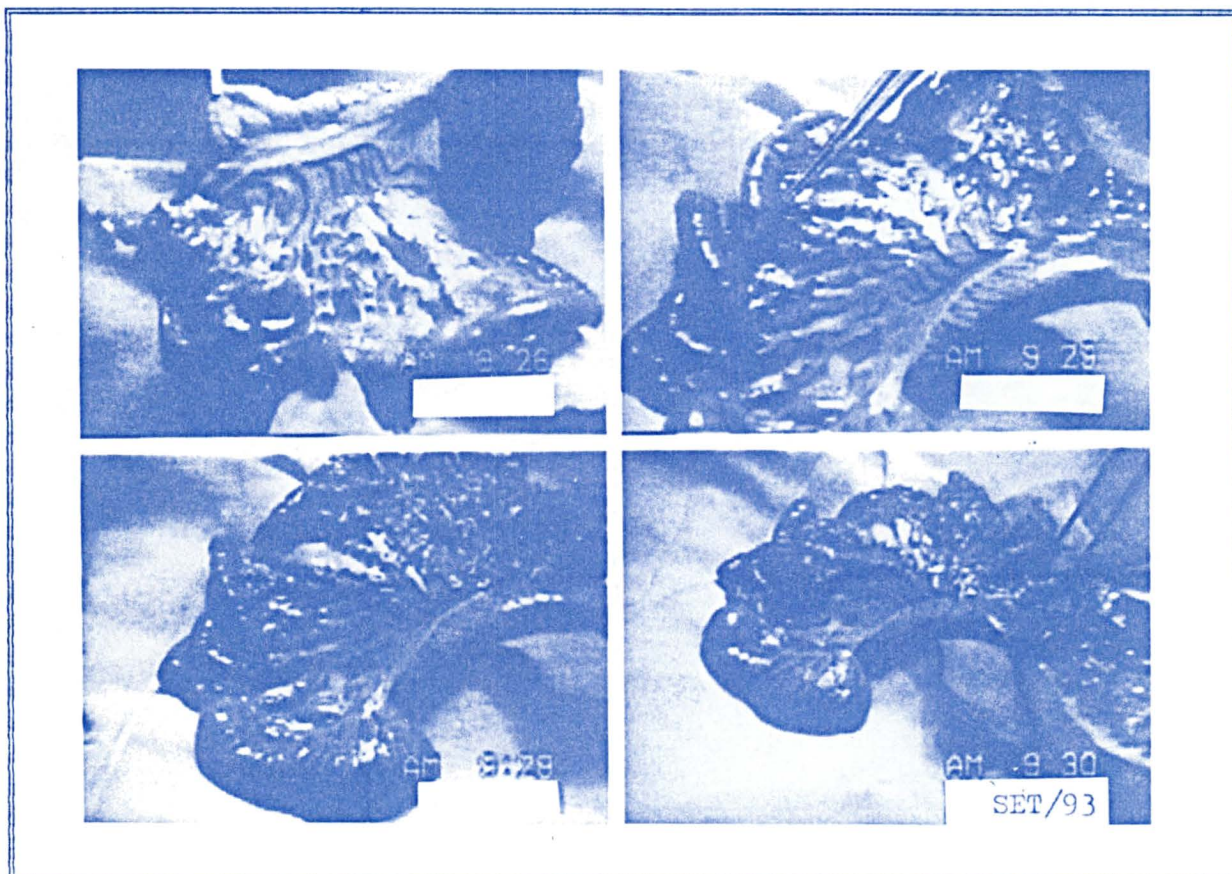


FOTO 5 - VASCULARIZAÇÃO DO MESENTÉRIO INTESTINAL

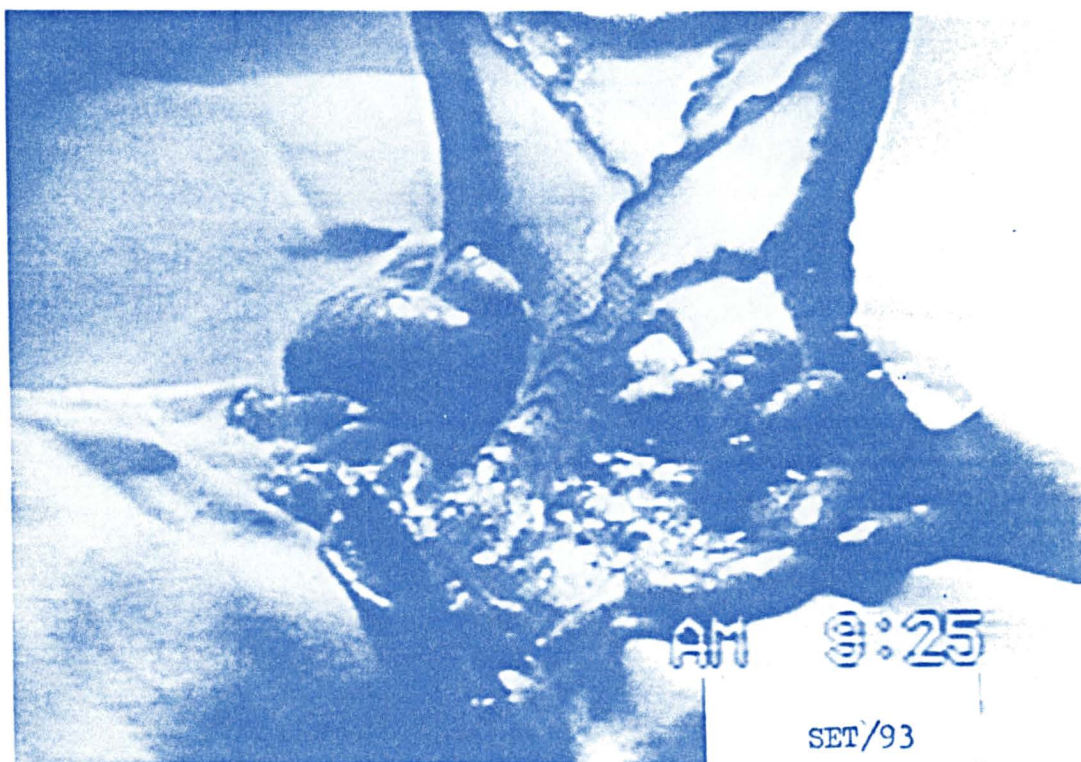
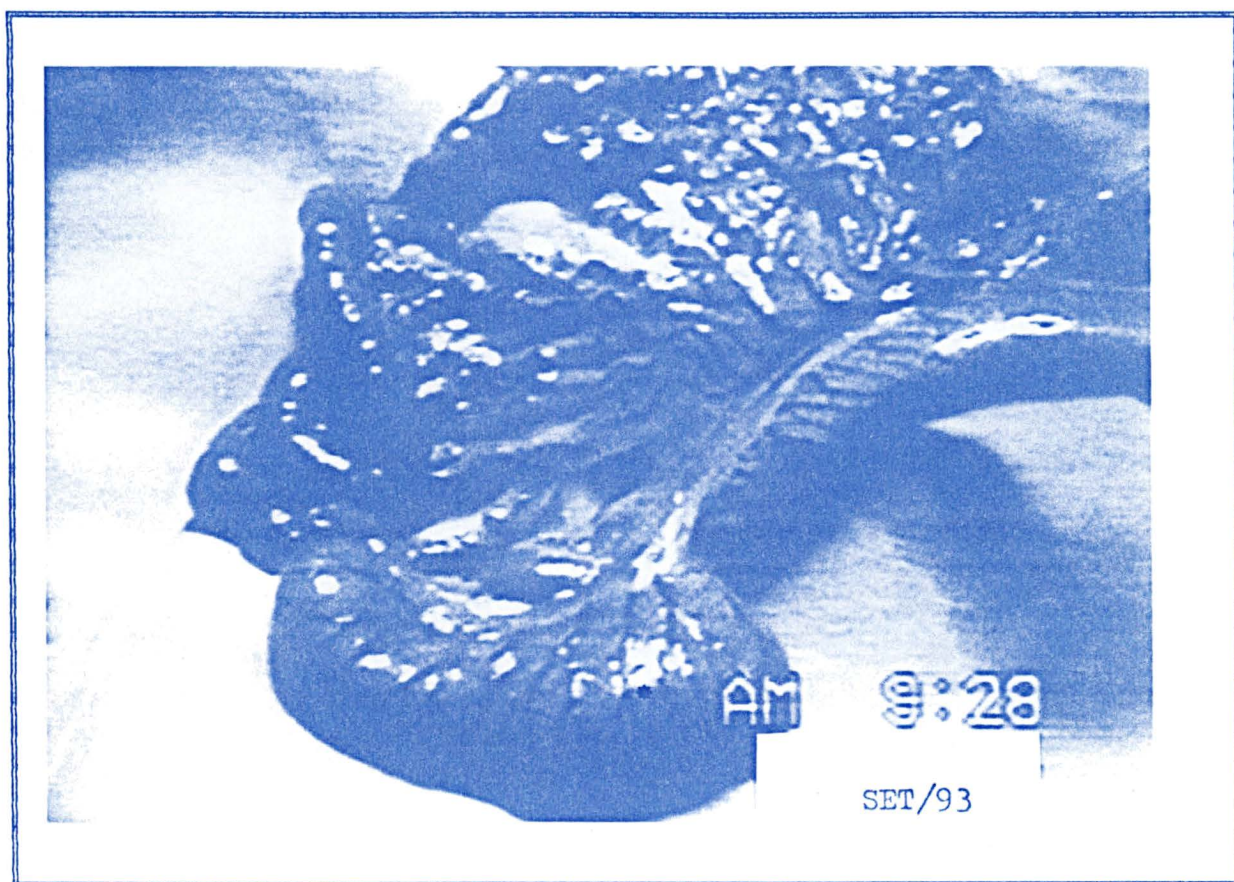
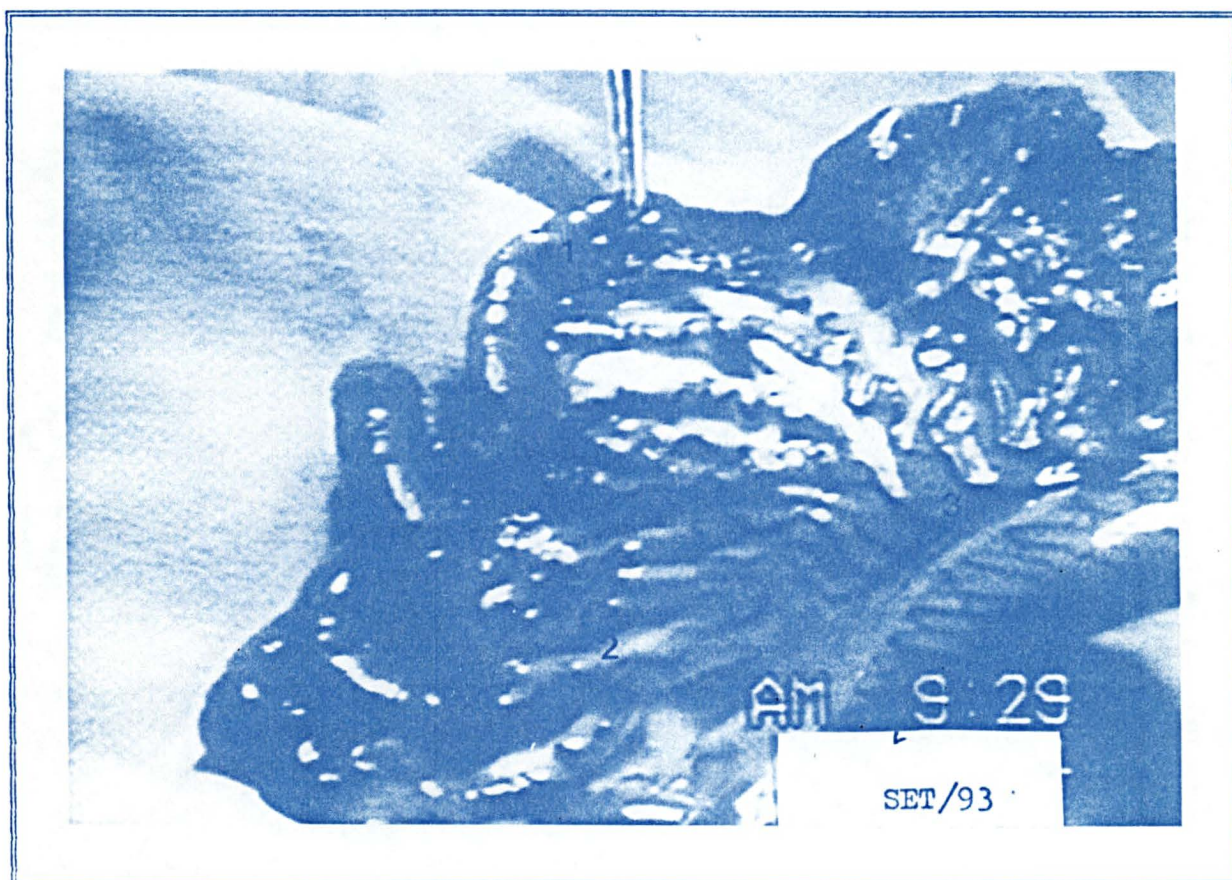


FOTO 6 - VASCULARIZAÇÃO AUMENTADA NA PAREDE DO INTESTINO GROSSO



*Ceco

FOTO 7 - VASCULARIZAÇÃO AUMENTADA DA PAREDE DO INTESTINO
DELGADO E O SEU MESENTÉRIO



- 1 - Intestino delgado
- 2 - Veias íleais
- 3 - Artéria mesentérica superior

3.1 VILOSIDADES

As vilosidades apresentam-se preservadas (foto 8).



FOTO 8 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 15 DIAS

VILOSIDADES PRESERVADAS COM EDEMA ACENTUADO E

DESPRENDIMENTO DO CÓRION

CORTE TRANSVERSAL

COLORAÇÃO - HEMATOXILINA EOSINA (HE)

AUMENTO 100 x

3.2 MUCO NA SUPERFÍCIE DA MUCOSA

A camada de muco superficial está presente em todos os cortes dos três grupos, evidenciada pela técnica de coloração P.A.S. (Ácido Periódico de Schiff), conforme quadro 4 e foto 9.

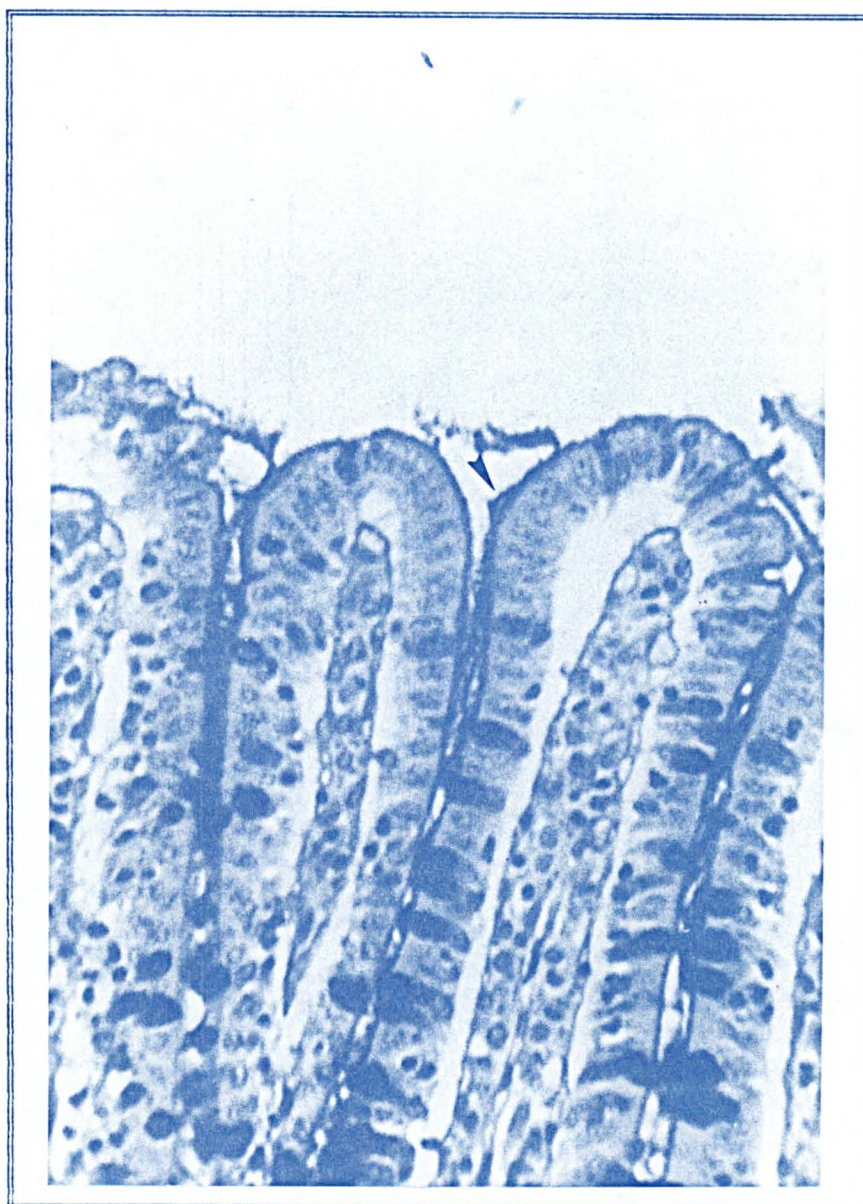


FOTO 9 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 15 DIAS

CAMADA DE MUCO SUPERFICIAL (↘)

COLORAÇÃO - ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF (PAS)

AUMENTO 450 x

QUADRO 4 - PRESENÇA DO MUCO NA SUPERFÍCIE DA MUCOSA, BORDA ESTRIADA, CONGESTÃO E EDEMA NOS GRUPOS DE CONTROLE E NOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO

FRAGMENTO	15 DIAS		30 DIAS		60 DIAS	
	Controle	Grupo 1	Controle	Grupo 2	Controle	Grupo 3
DUODENO						
Muco na Superfície da Mucosa	*	*	*	*	*	*
Borda Estriada	*	*	*	*	*	*
Congestão	+	+++	+	+		+
Edema		+		+++		++
JEJUNO						
Muco na Superfície da Mucosa	*	*	*	*	*	*
Borda Estriada	*	*	*	*	*	*
Congestão		+++	+	+		+
Edema		+		+++		++
ÍLEO						
Muco na Superfície da Mucosa	*	*	*	*	*	*
Borda Estriada	*	*	*	*	*	*
Congestão	+	+++	+	+		+
Edema		+		++		++

NOTA: Presença de muco na superfície da mucosa e borda estriada é representada por asterisco (*). A intensidade da congestão e do edema é classificada como: leve (+), moderada (++) e severa (+++).

3.3 BORDA ESTRIADA

A borda estriada está preservada no duodeno, jejuno e íleo de todos os grupos, estrutura demonstrada com mais nitidez pelo Tricômico de Masson (fotos 10 e 11 e ver quadro 4).

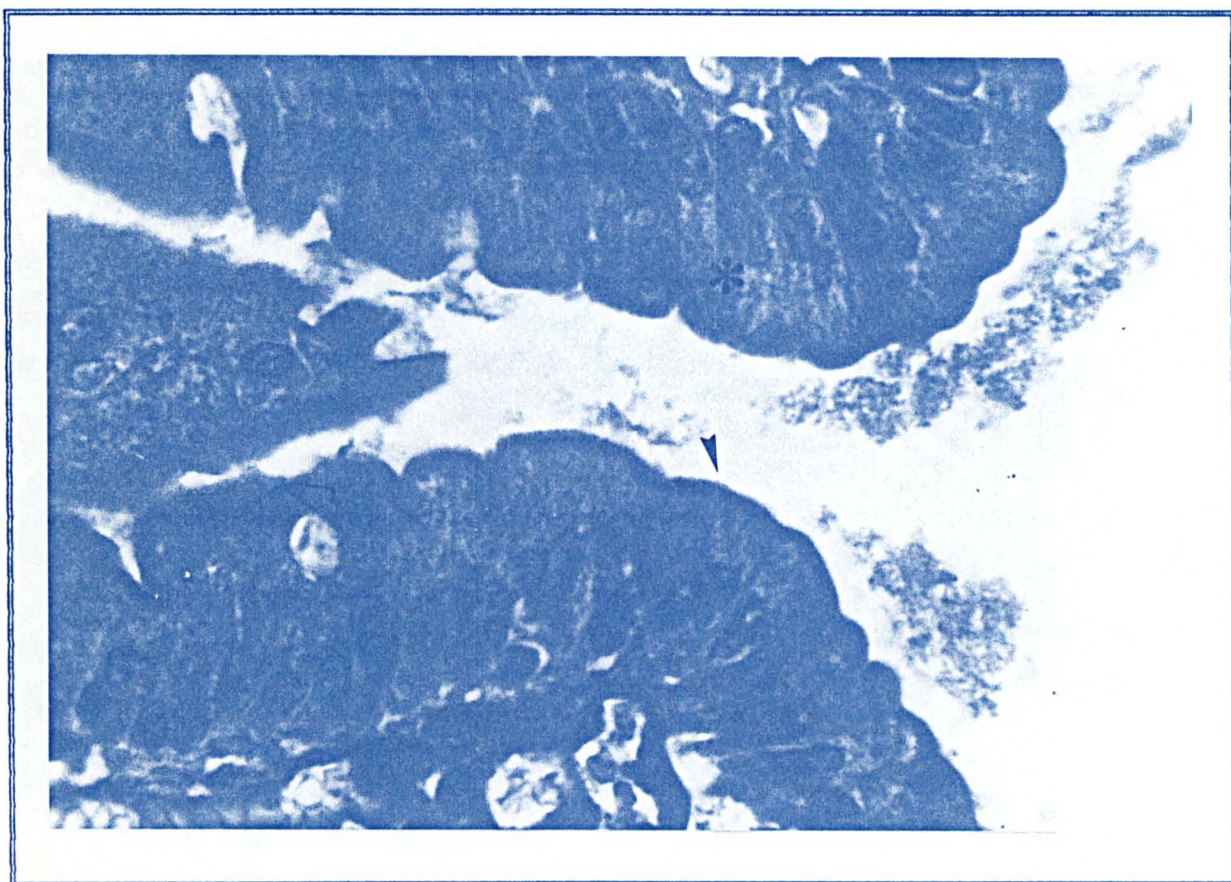


FOTO 10 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 15 DIAS

EXTREMIDADE DE VILOSIDADE MOSTRANDO CÉLULAS
EPITELIAIS (*), BORDA ESTRIADA (▲) E CÉLULAS
CALICIFORMES (◻)

COLORAÇÃO - TRICÔMICO DE MASSON

AUMENTO 1.000 x

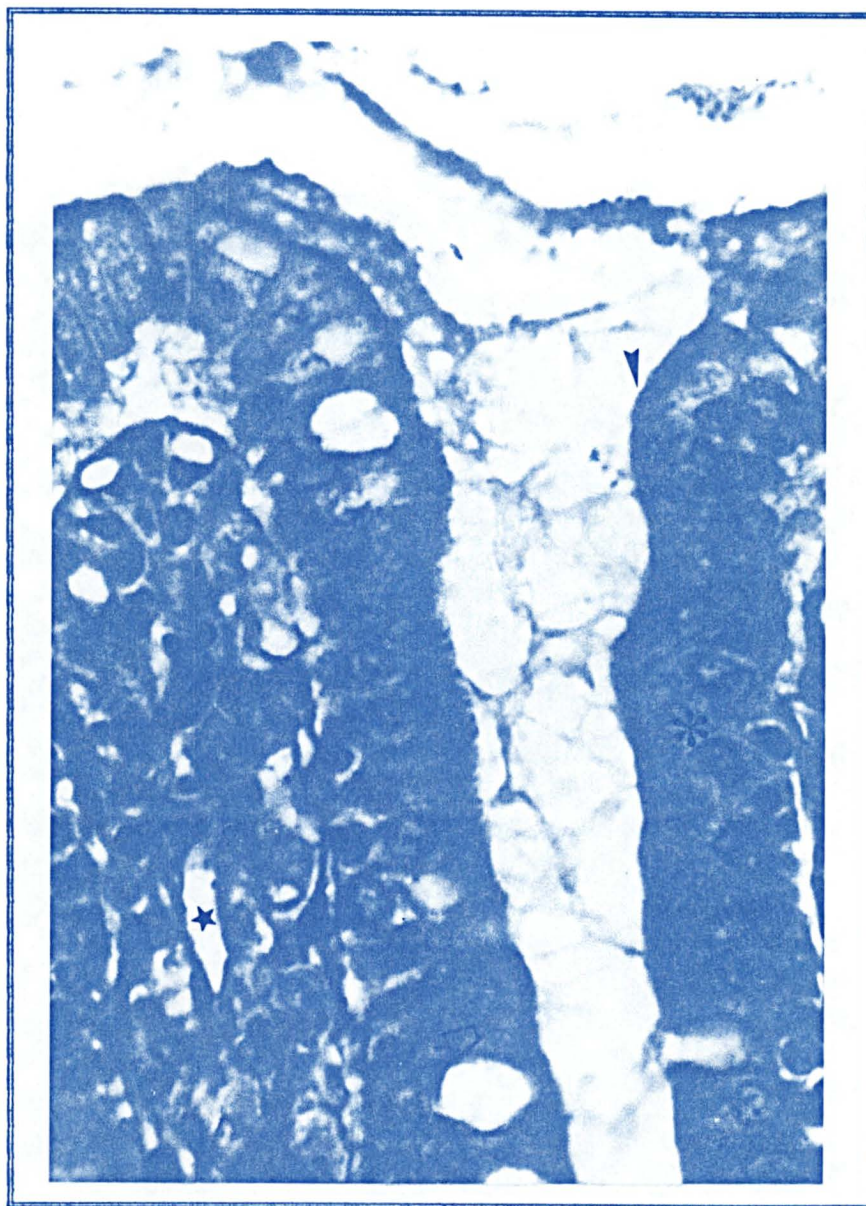


FOTO 11 - JEJUNO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 30 DIAS

EXTREMIDADE DE VILOSIDADE, CÉLULAS EPITELIAIS (*),
CÉLULAS CALICIFORMES (◻), BORDA ESTRIADA (▵) VASOS
DILATADOS (★)

COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON

AUMENTO - 1.000 x

3.4 CAMADA EPITELIAL

O epitélio é colunar prismático com núcleos em geral ovalados e cromatina homogênea, localizados no terço inferior da célula, próximos à membrana basal. Os nucléolos são evidentes. Em regiões onde existe edema mais acentuado, as vilosidades são mais curtas, com extremidades arredondadas, e as células epiteliais são menos longas, tendendo para cubóide com núcleos ovalados e arredondados (foto 9).

A altura média das células epiteliais é demonstrada nos quadros A2, A3 e A4 (em anexo) e gráfico 7.

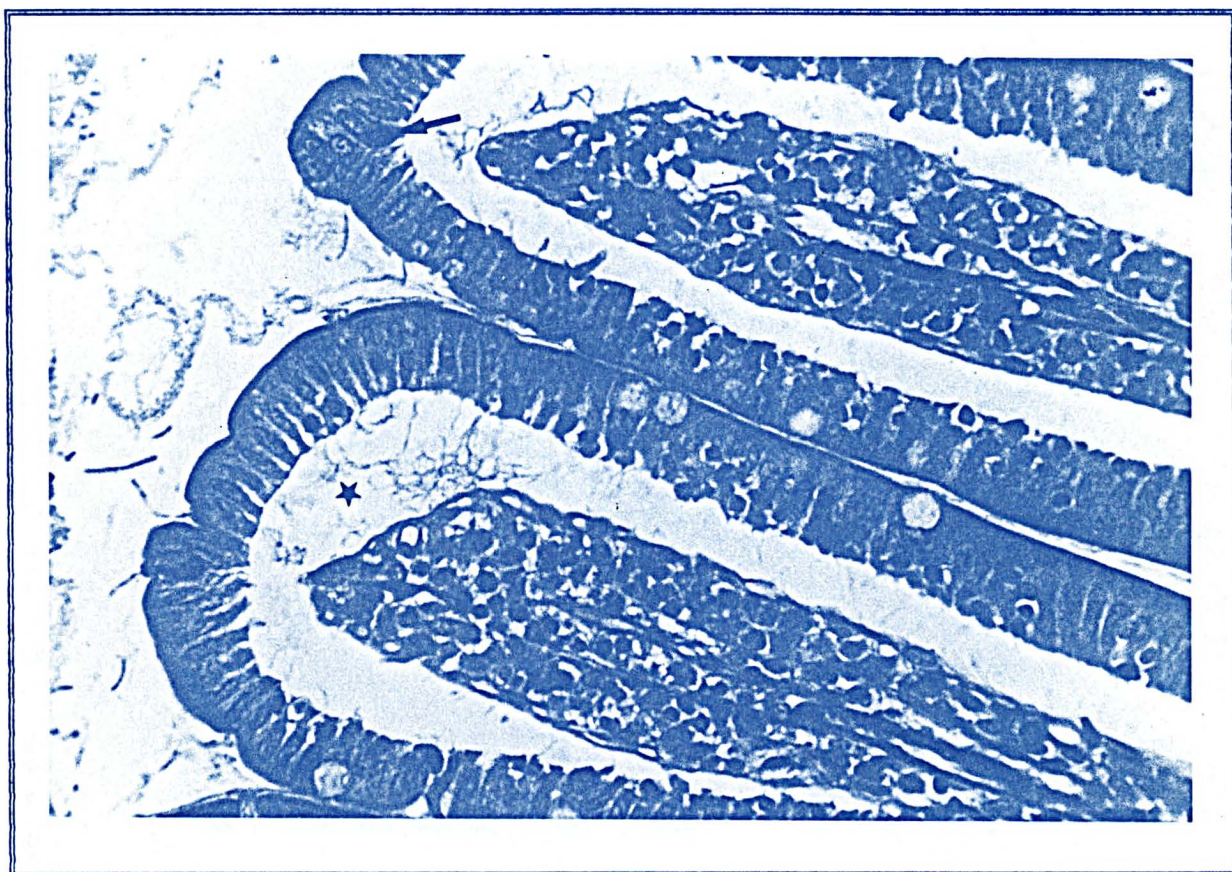


FOTO 12 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 15 DIAS

EXTREMIDADE DE VILOSIDADES, CÉLULAS EPITELIAIS (↘)

EDEMA DO CÓRION DA CAMADA EPITELIAL (*)

COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON

AUMENTO 450 x

3.5 EDEMA

Há edema mais evidente nas extremidades (foto 13), e mais acentuado no duodeno e jejuno de todos os grupos (quadros 4 e 5 gráficos 9).

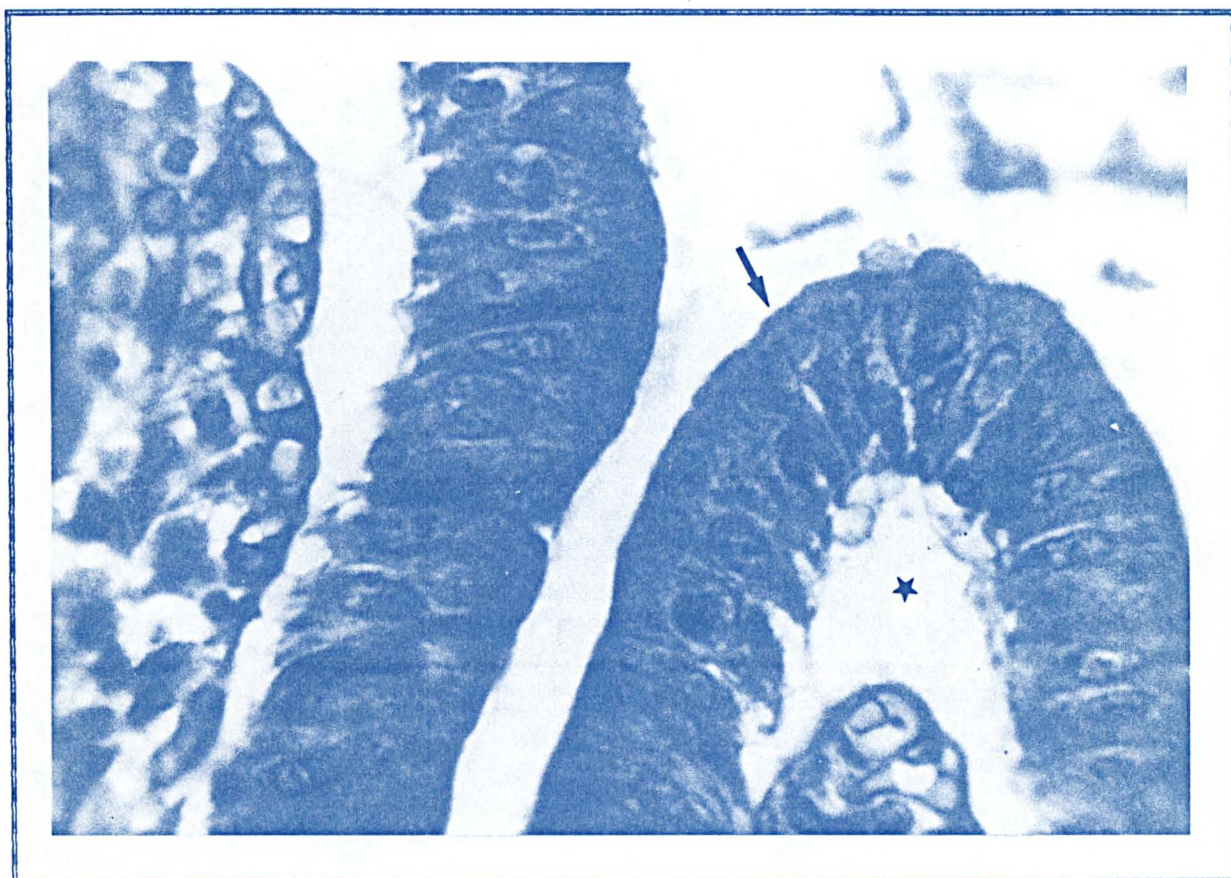


FOTO 13 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 30 DIAS

EXTREMIDADE DE VILOSIDADE MOSTRANDO EPITÉLIO, BORDA
ESTRIADA (↘)

EDEMA COM DESPRENDIMENTO DA MEMBRANA BASAL E DO
CÓRION (★)

COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON

AUMENTO 1.000 x

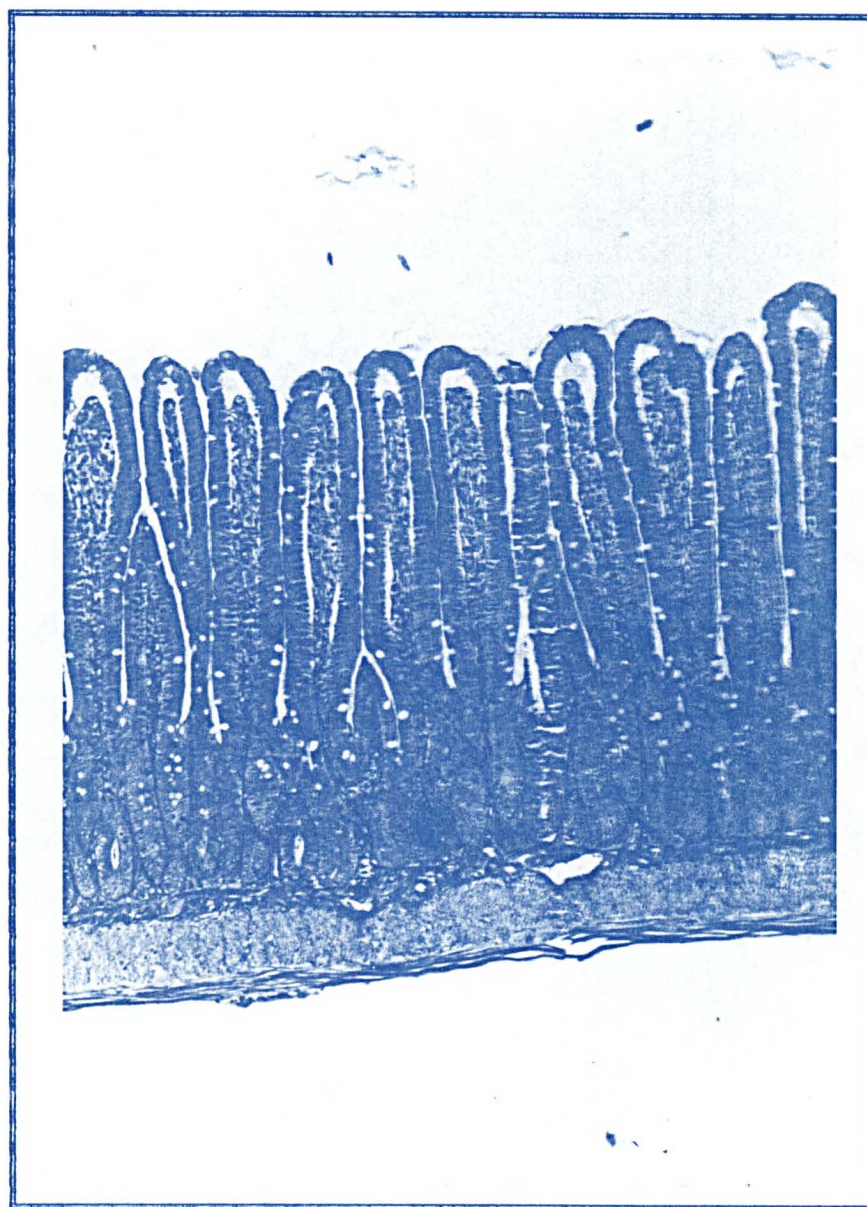


FOTO 14 - JEJUNO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 15 DIAS

EDEMA E DESPRENDIMENTO DO CÓRION, MAIS ACENTUADO NA
EXTREMIDADE DAS VILOSIDADES (↘)

CORTE LONGITUDINAL

COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON

AUMENTO 100 x

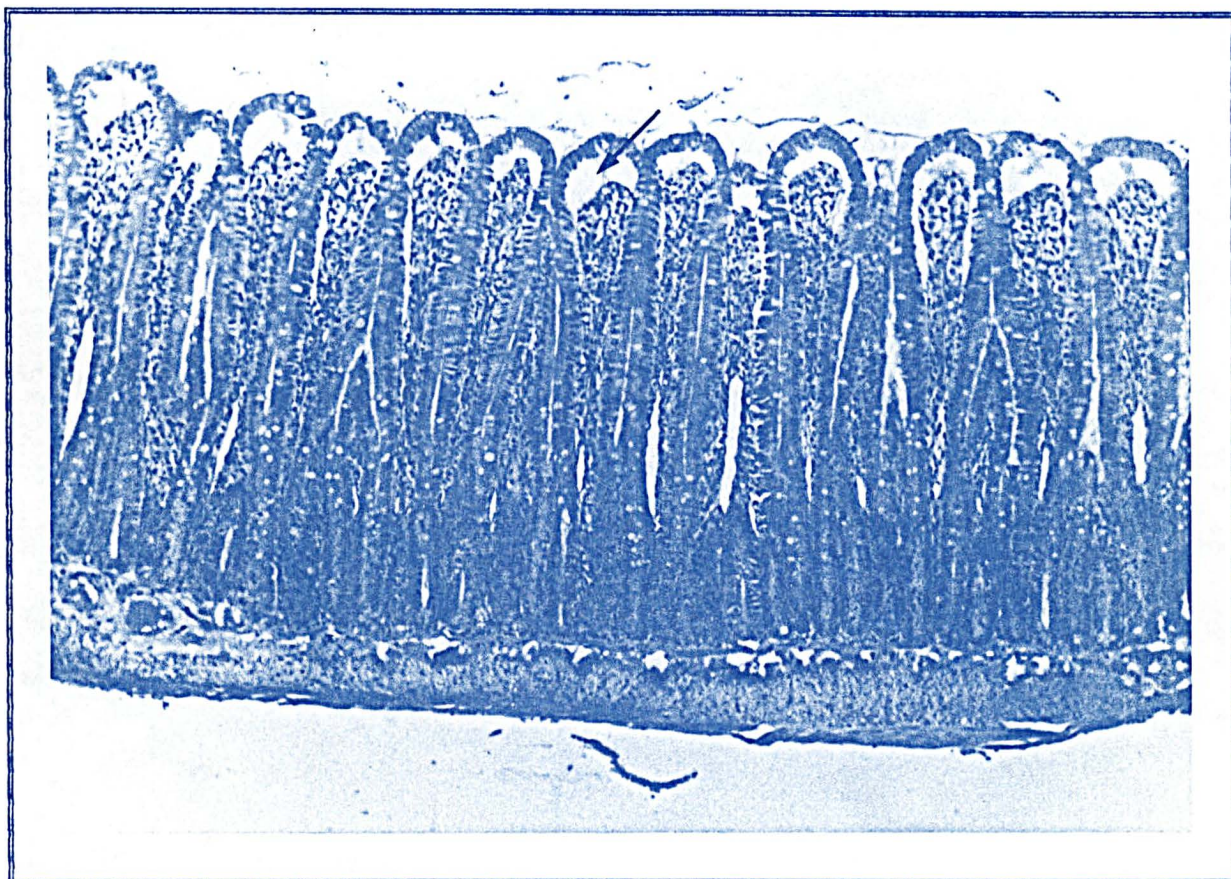


FOTO 15 - JEJUNO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 30 DIAS

EDEMA MAIS ACENTUADO NA EXTREMIDADE DAS VILOSIDADES
E DESPRENDIMENTO DO CÓRION (↘)

CORTE LONGITUDINAL

COLORAÇÃO - HEMATOXILINA EOSINA (HE)

AUMENTO 100 x

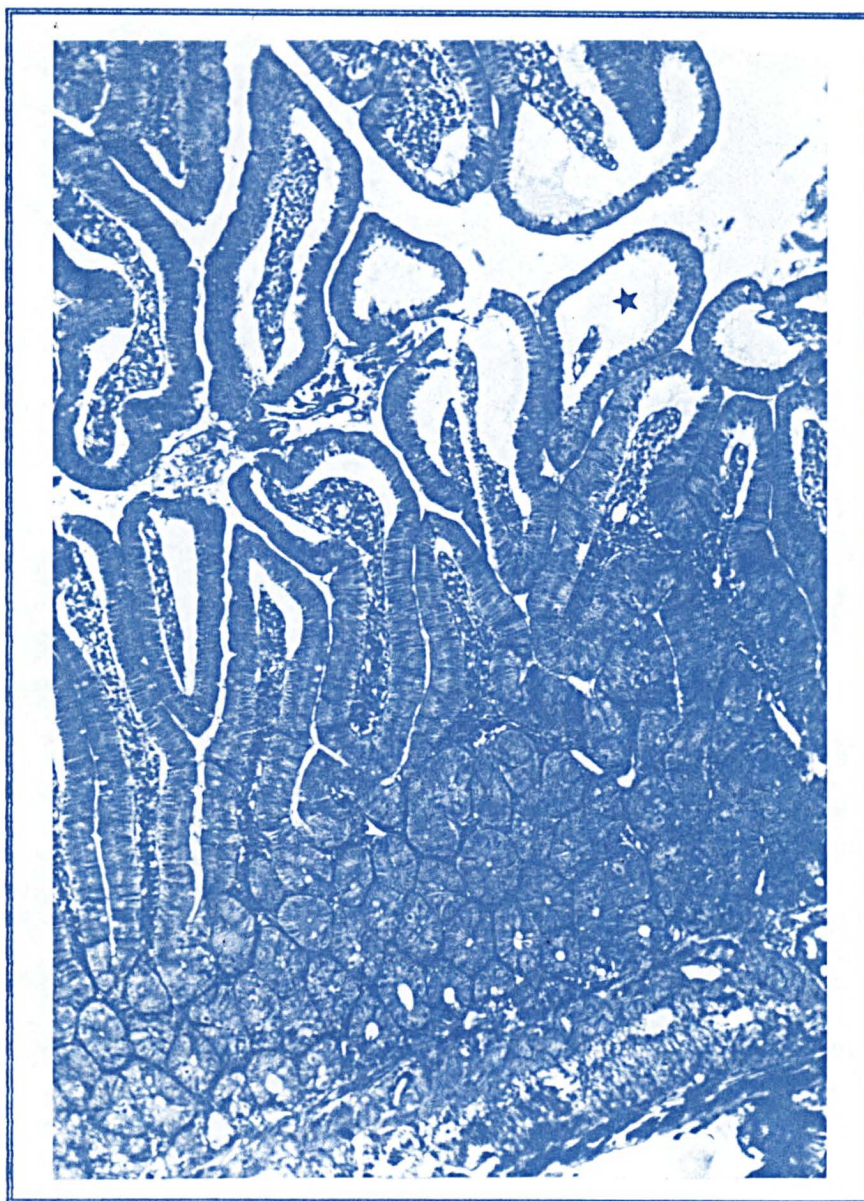


FOTO 16 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 60 DIAS

ACENTUADO EDEMA E DESPRENDIMENTO DO CÓRION, PRINCIPALMENTE NA EXTREMIDADE DAS VILOSIDADE (★)

CORTE LONGITUDINAL

COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON

AUMENTO 100 x

QUADRO 5 - INTENSIDADE DA CONGESTÃO E DE EDEMA EM RELAÇÃO AOS GRUPOS DE CONTROLE E OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL

FRAGMENTO	INTENSIDADE DA CONGESTÃO	INTENSIDADE DE EDEMA
DUODENO		
Grupo Controle		
- De 15 Dias	Leve	Não apresentou
- De 30 Dias	Leve	Não apresentou
- De 60 Dias	Não apresentou	Não apresentou
Grupo Estenosado		
- De 15 dias	Severa	Leve
- De 30 Dias	Leve	Severa
- De 60 Dias	Leve	Moderada
JBJUNO		
Grupo Controle		
- De 15 Dias	Não apresentou	Não apresentou
- De 30 Dias	Leve	Não apresentou
- De 60 Dias	Não apresentou	Não apresentou
Grupo Estenosado		
- De 15 dias	Severa	Leve
- De 30 Dias	Leve	Severa
- De 60 Dias	Leve	Moderada
ÍLBO		
Grupo Controle		
- De 15 Dias	Leve	Não apresentou
- De 30 Dias	Leve	Não apresentou
- De 60 Dias	Não apresentou	Não apresentou
Grupo Estenosado		
- De 15 dias	Severa	Leve
- De 30 Dias	Leve	Moderada
- De 60 Dias	Leve	Moderada

3.6 PRESENÇA DE LINFÓCITOS

Cortes de íleo de animais do grupo 3 apresentam alguns linfócitos na extremidade de algumas vilosidades e migrando para a luz intestinal (foto 17).

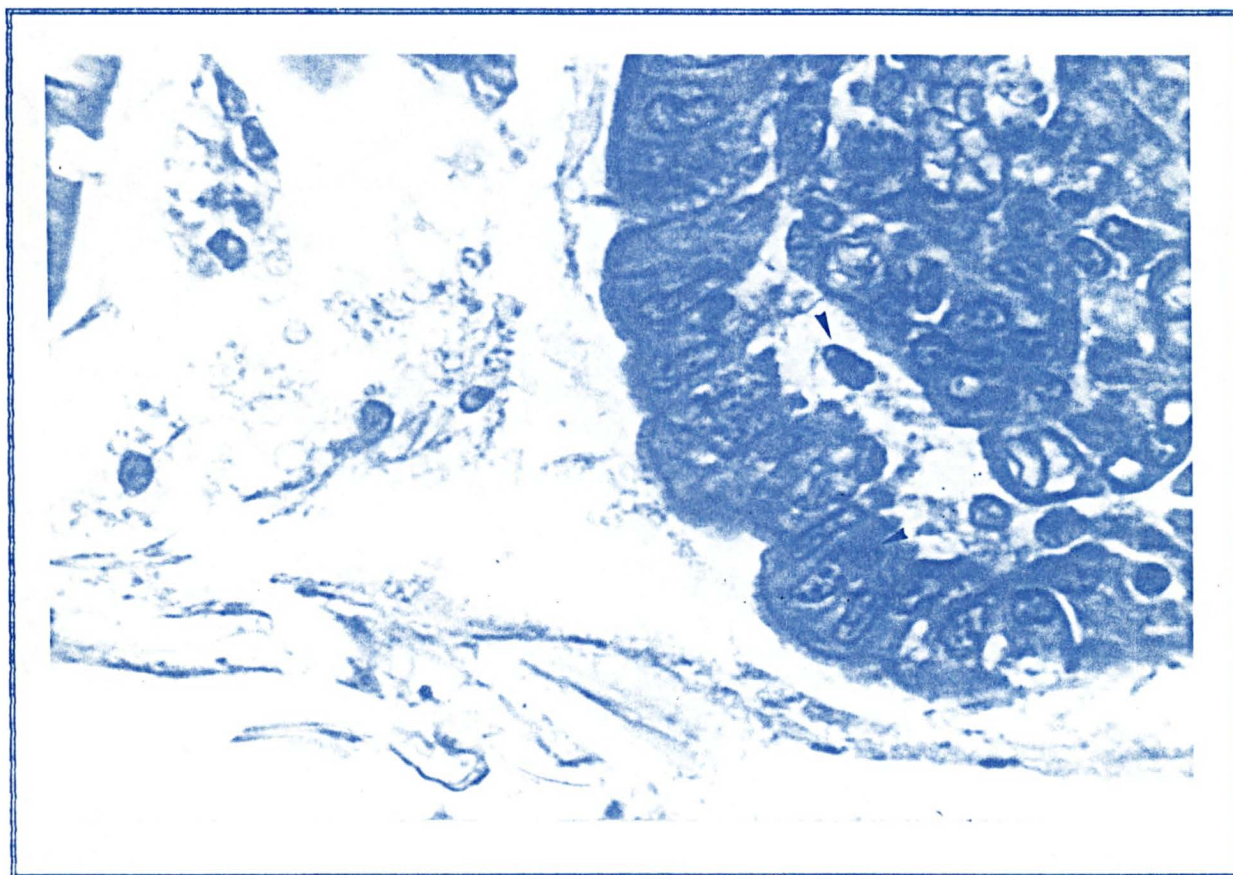


FOTO 17 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 60 DIAS

PRESENÇA DE LINFÓCITOS NA EXTREMIDADE DAS VILOSI-
DADES

ALGUNS COM MIGRAÇÃO TRANSEPITELIAL (↘)

COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON

AUMENTO 1.000 x

3.7 VASOS

Os vasos, principalmente os da extremidade das vilosidades, estão dilatados e as células endoteliais volumosas (foto 18). Observa-se um aumento de congestão no grupo com 15 dias (quadros 4 e 5 e gráfico 8).

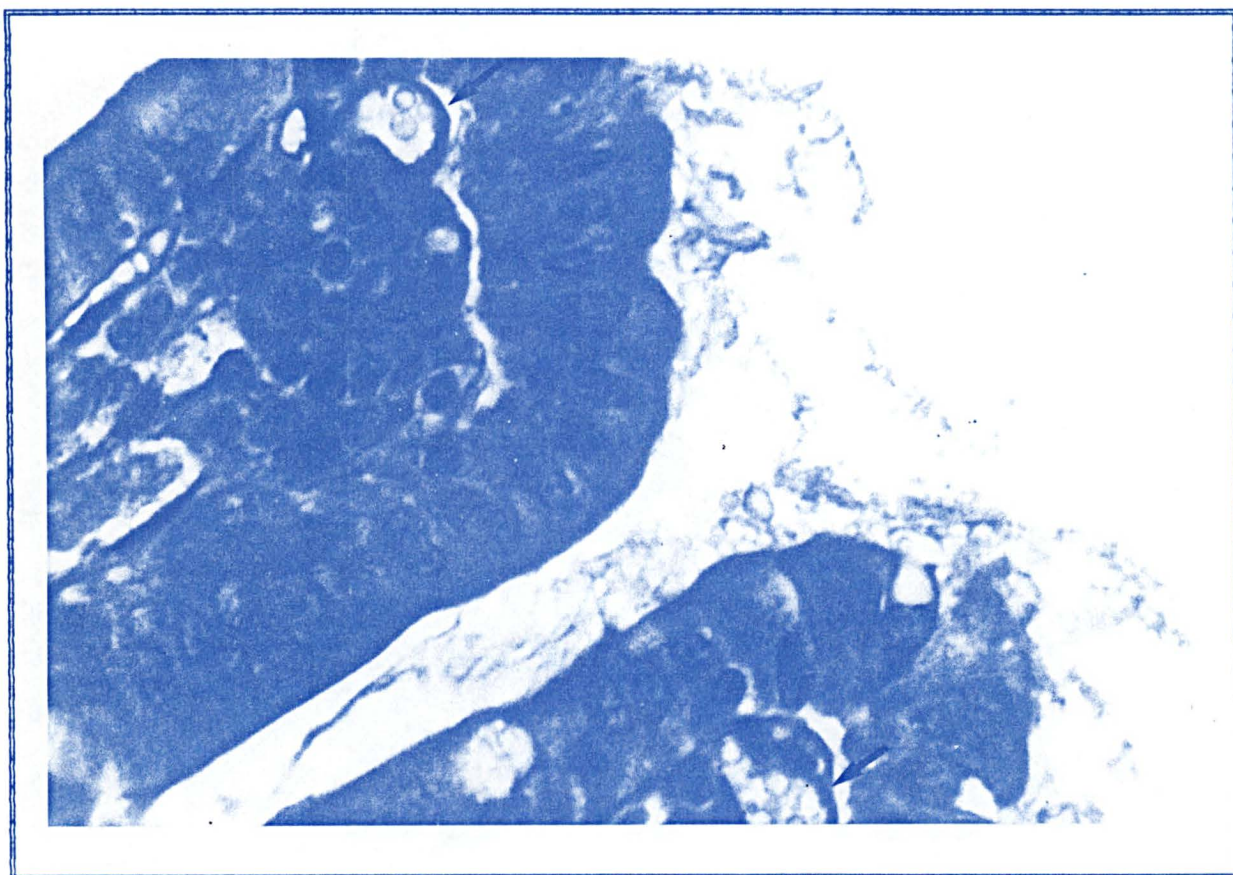


FOTO 18 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL
GRUPO COM 30 DIAS
EXTREMIDADE DE VILOSIDADE
VASOS DILATADOS (↙)
COLORAÇÃO - TRICÔMIO DE MASSON
AUMENTO - 1.000 x

Nos animais do Grupo com 15 dias, a congestão vascular é mais acentuada e existe maior número de vasos (foto 19).

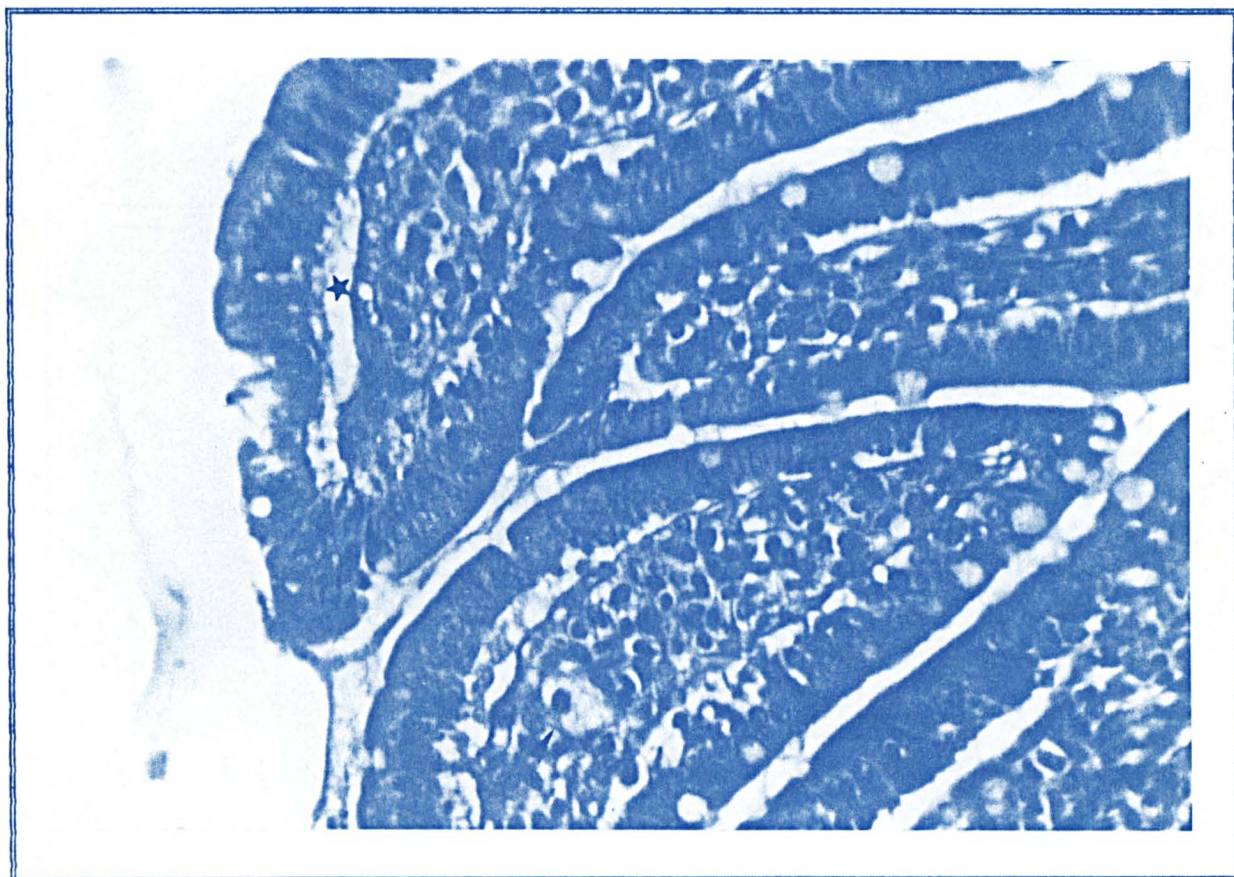


FOTO 19 - ÍLEO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 15 DIAS

EXTREMIDADE DE VILOSIDADE, DILATAÇÃO DE CAPILARES

(↙) E EDEMA COM DESPRENDIMENTO DA MEMBRANA BASAL E

DO CÓRION (★)

AUMENTO - 1.000 x

A congestão também é observada em vasos com outras localizações. Não houve alterações das túnicas elásticas em nenhum dos grupos (foto 20).

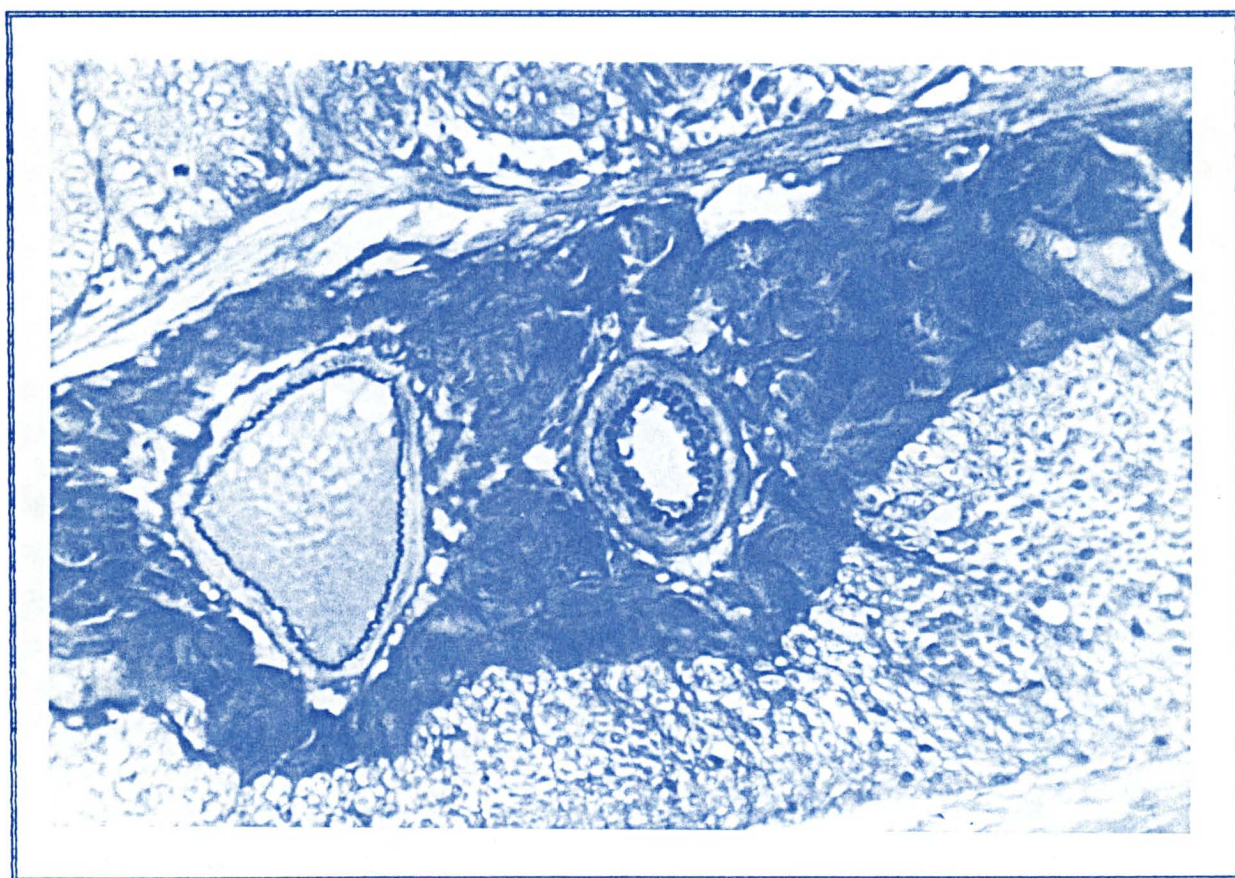


FOTO 20 - DUODENO DE RATO COM HIPERTENSÃO PORTAL

GRUPO COM 60 DIAS

TÚNICA ELÁSTICA VASCULAR

CORTE LONGITUDINAL

COLORAÇÃO - MÉTODO DE WIRGERT PARA FIBRAS ELÁSTICAS

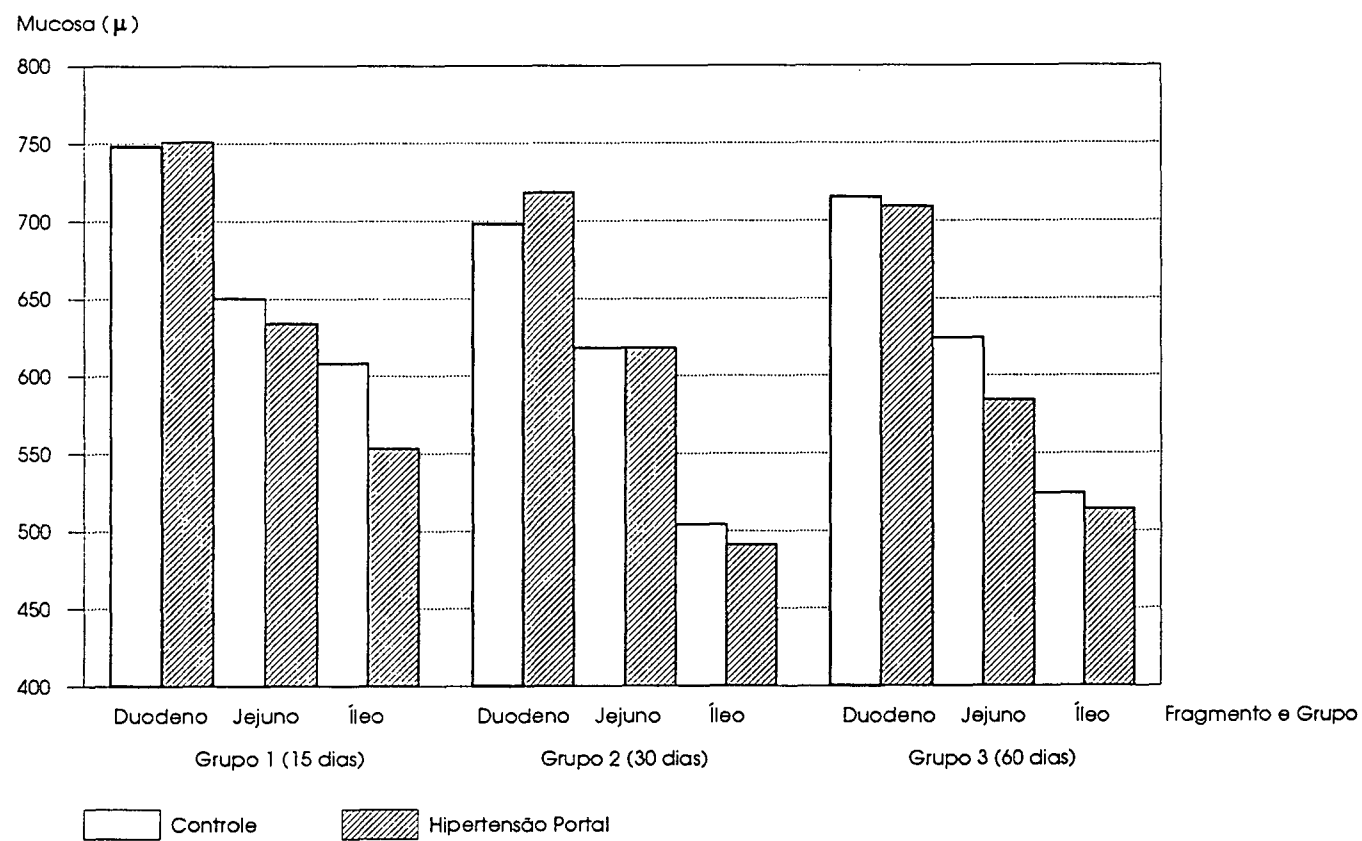
AUMENTO - 450 x

3.8 FÍGADO

Os cortes de fígado de todos os animais quando corados pelo H.E. mostram leve megalacitose, hiperemia e necrose de hepatócitos isolados.

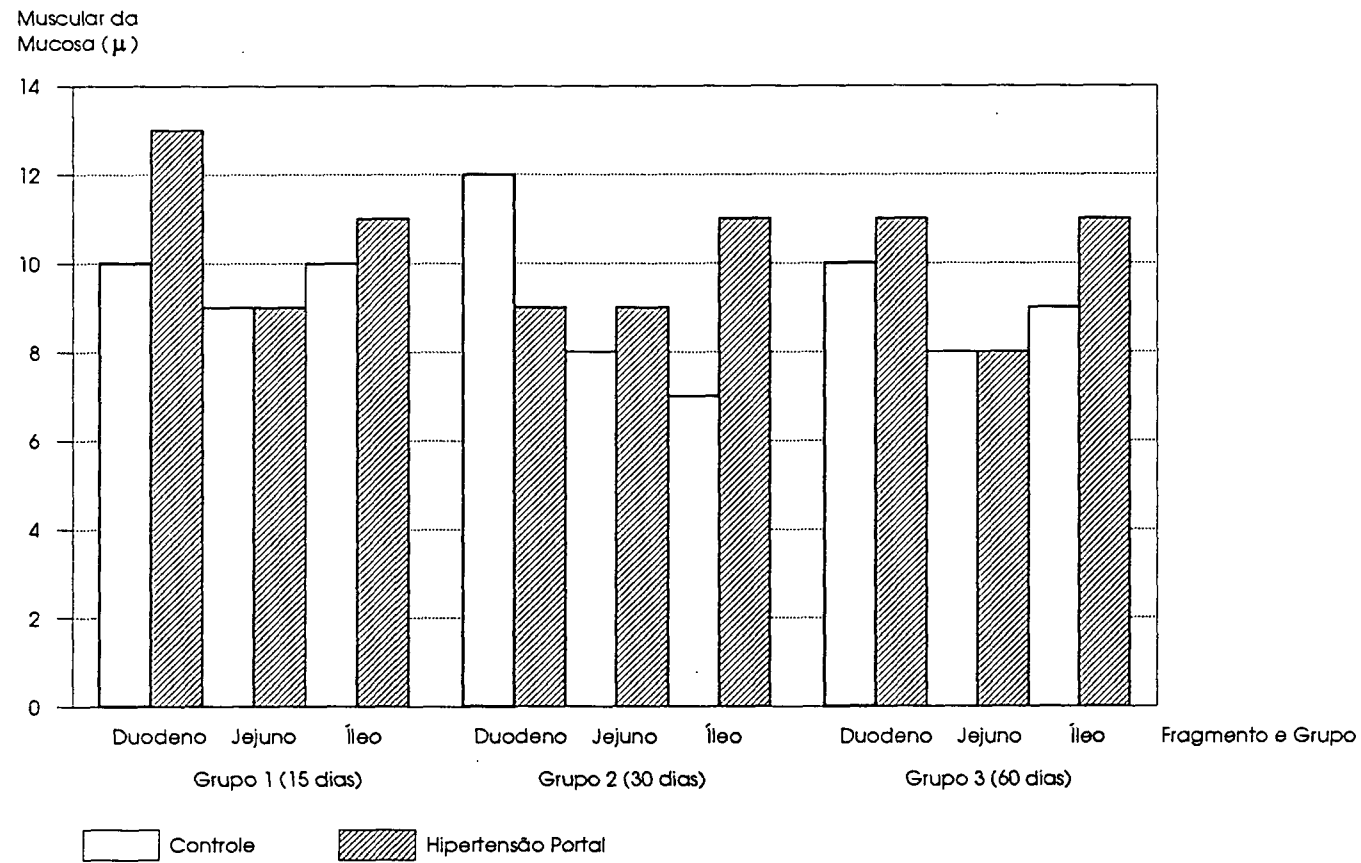
Focos de necrose se observam no fígado de dois animais do grupo com 15 dias. Focos de fibrose com infiltração de células monomorfonucleares estão presentes nos fígados de três ratos dos grupos com 15, 30 e 60 dias. Colorações de Masson, P.A.S. (Ácido Periódico de Schiff) e para reticulina e fibras elásticas não evidenciam nada significativo, além do observado pela coloração do H.E.

GRÁFICO 1 - VALORES MÉDIOS DA MUCOSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



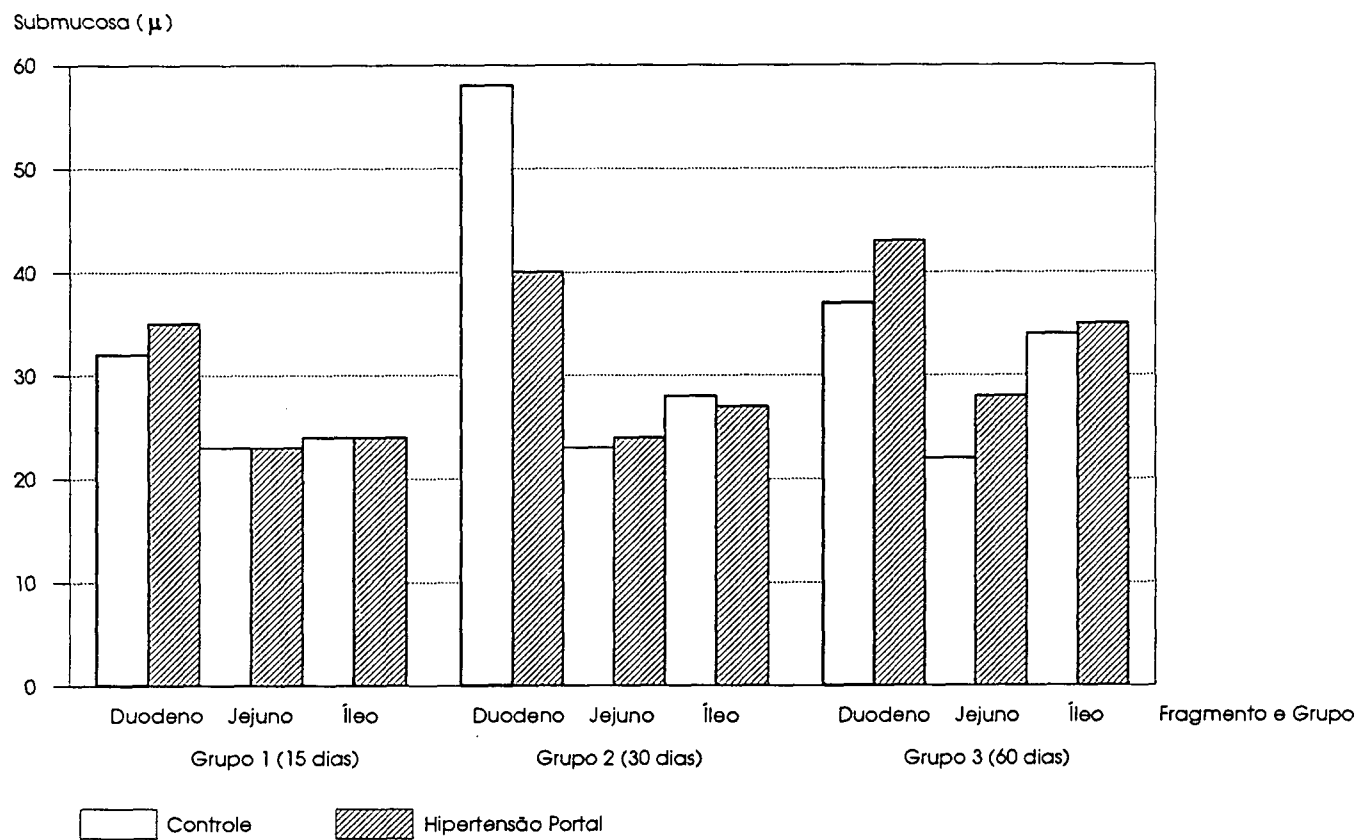
FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

GRÁFICO 2 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA MUSCULAR DA MUCOSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



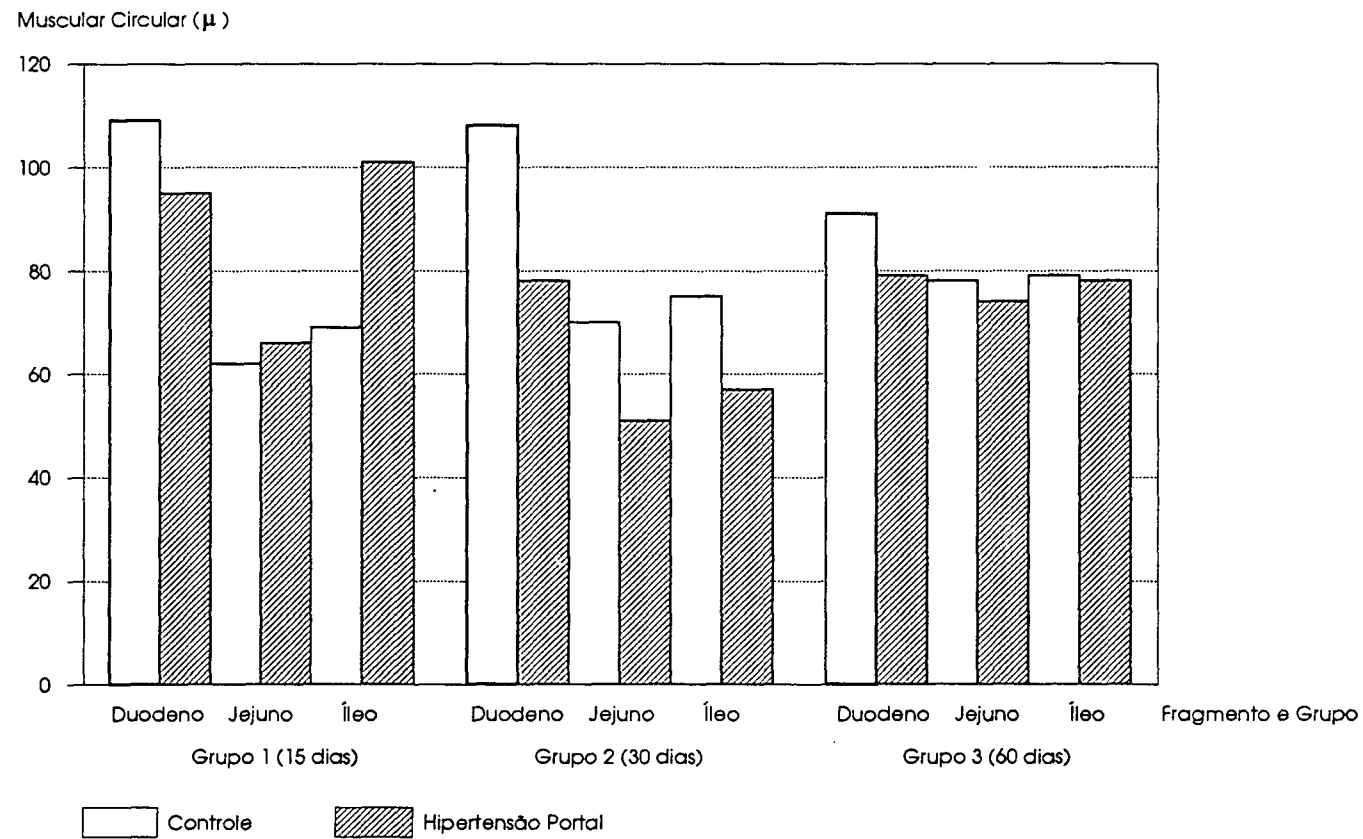
FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

GRÁFICO 3 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA SUBMUCOSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



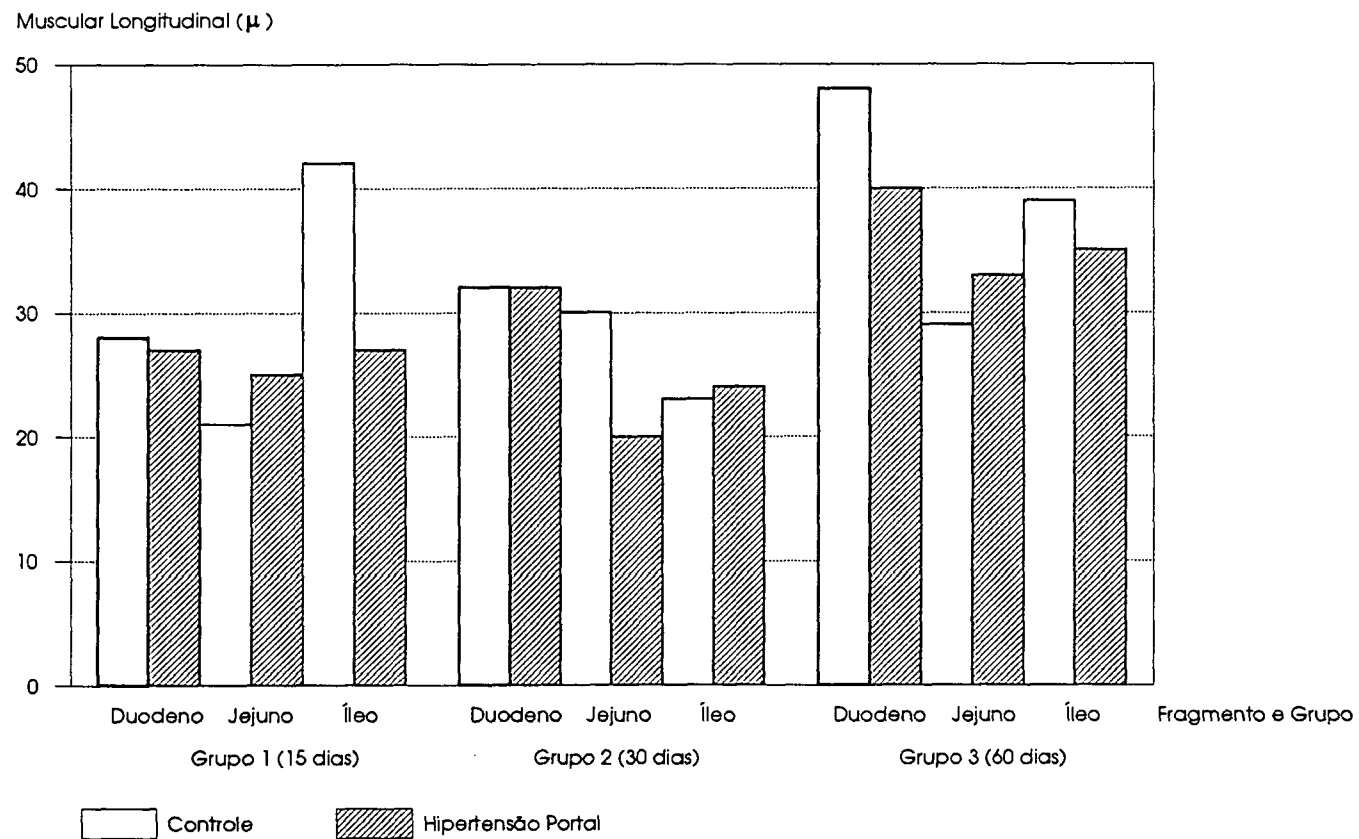
FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

GRÁFICO 4 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA MUSCULAR CIRCULAR, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



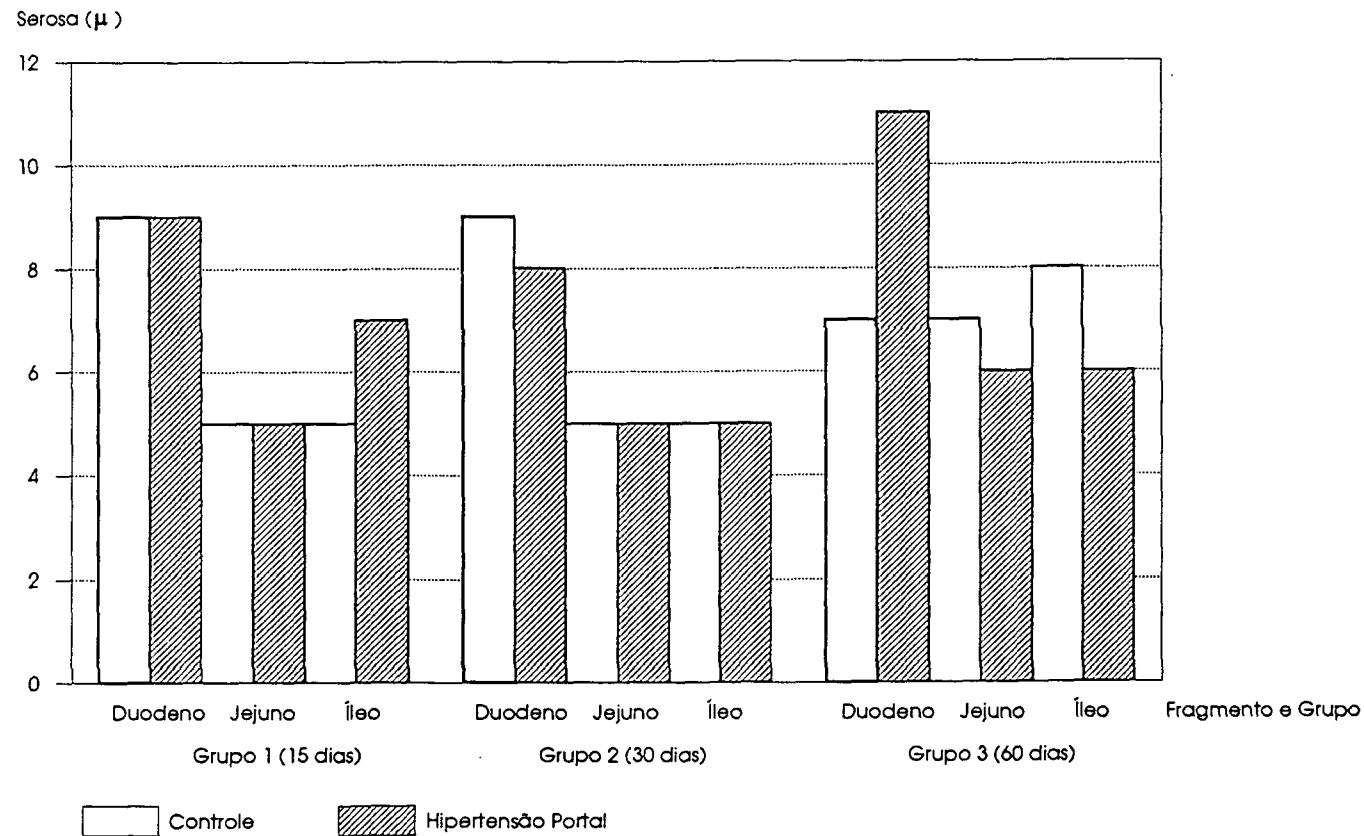
FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

GRÁFICO 5 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA MUSCULAR LONGITUDINAL, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



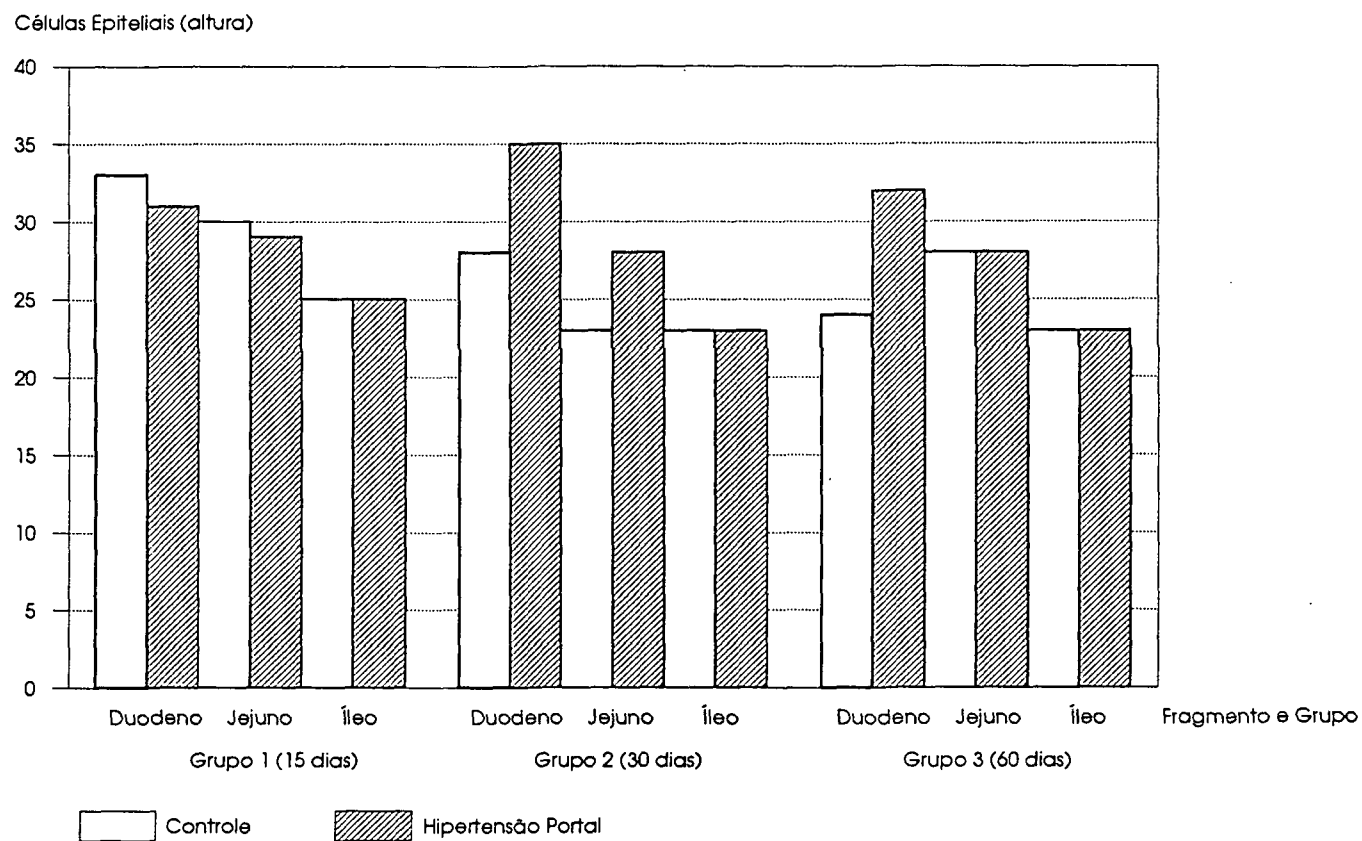
FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

GRÁFICO 6 - VALORES MÉDIOS DA ESPESSURA DA SEROSA, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



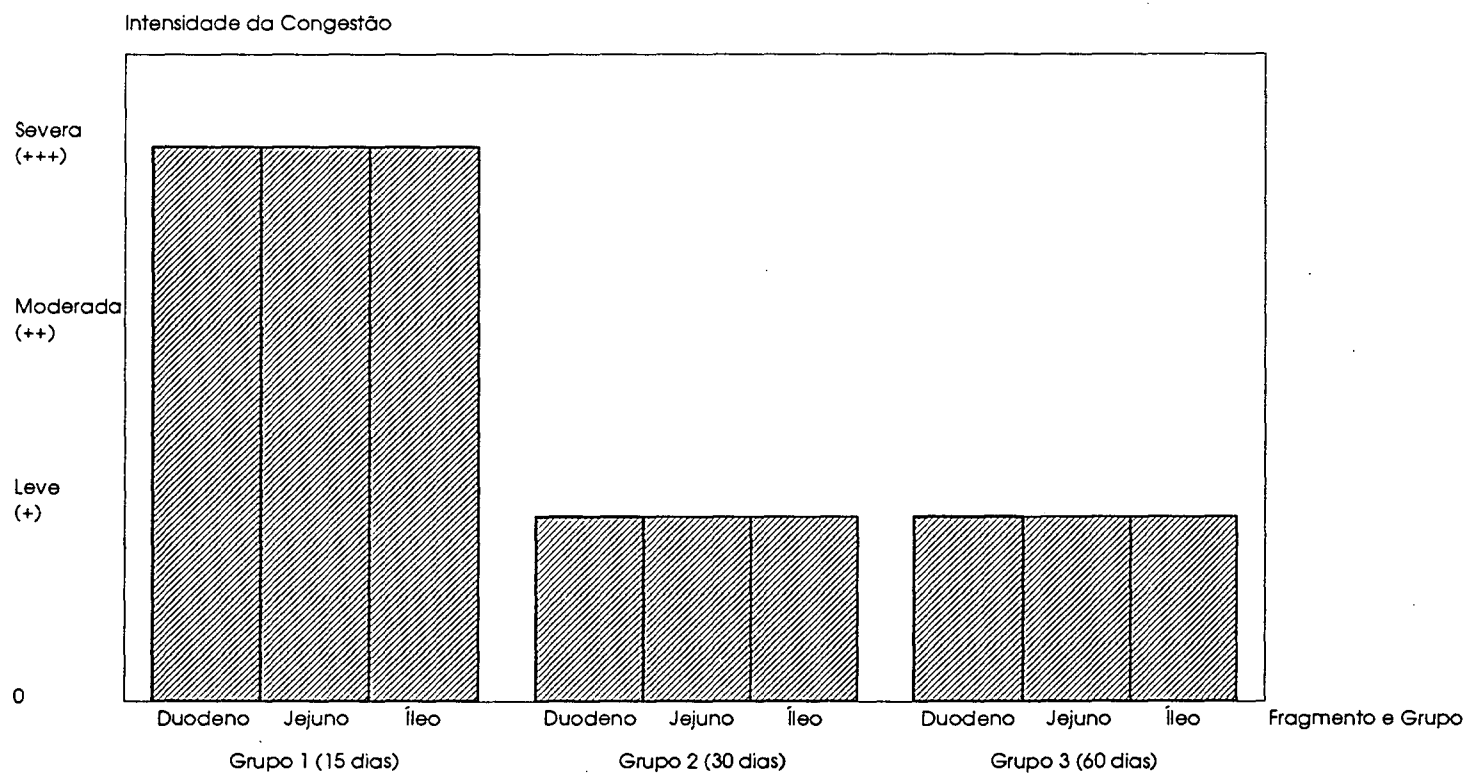
FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

GRÁFICO 7 - VALORES MÉDIOS DA ALTURA DAS CÉLULAS EPITELIAIS, EM MICRÔMETROS, DO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO. RELAÇÃO GRUPO CONTROLE E GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL



FONTE: Quadros 1, 2 e 3.

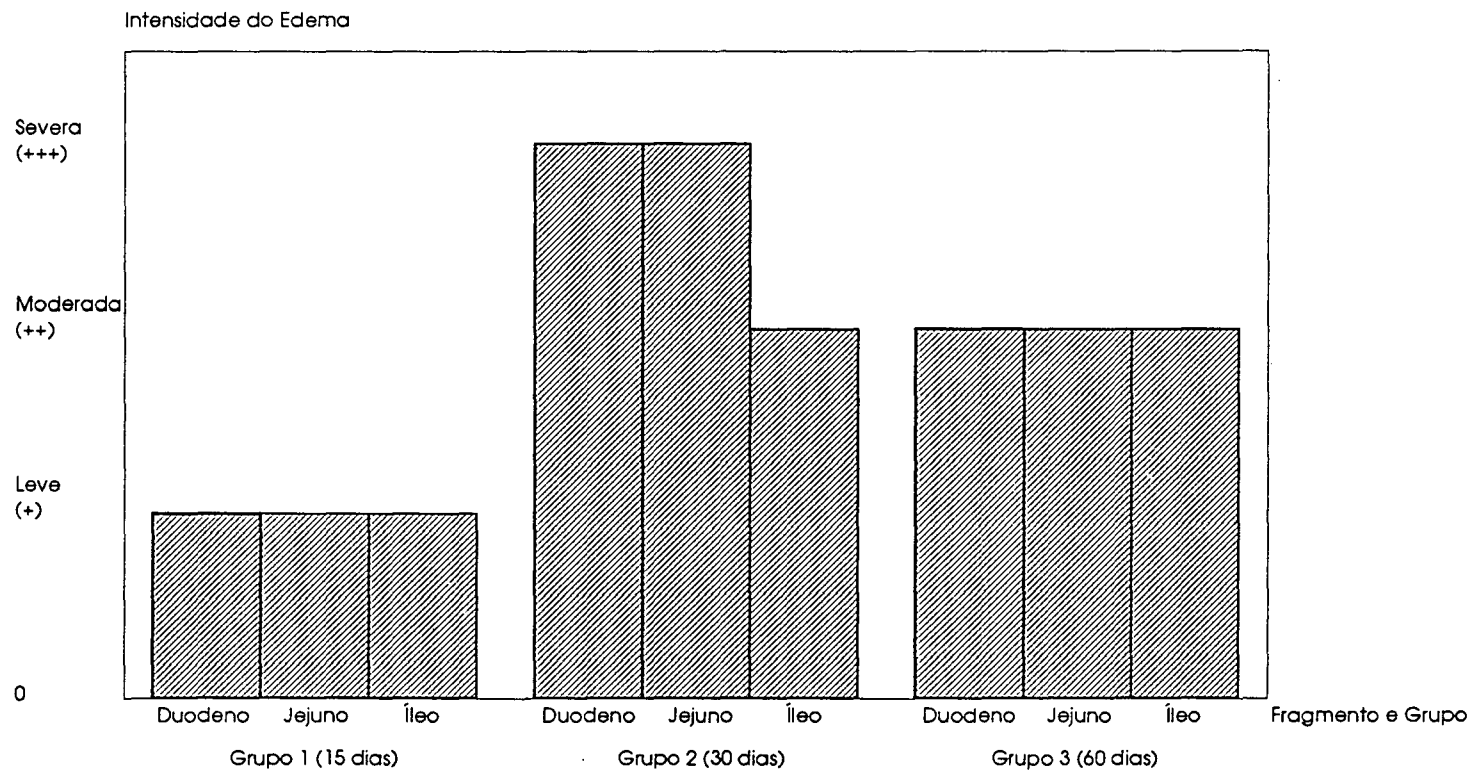
GRÁFICO 8 - INTENSIDADE DA CONGESTÃO NOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO



FONTE: Quadros 4 e 9.

NOTA: Os grupos controles apresentaram intensidade de congestão leve.

GRÁFICO 9 - INTENSIDADE DO EDEMA NOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM
 RELAÇÃO AO DUODENO, JEJUNO E ÍLEO



FONTE: Quadros 4 e 9.

NOTA: Os grupos controles não apresentaram edema.

4 DISCUSSÃO

Os ratos utilizados apresentam-se em bom estado nutricional, foram alimentados com dieta padronizada e encontram-se na mesma faixa etária.

O jejum de 12 horas antes do procedimento cirúrgico deve ser o mais rigoroso possível. No entanto, durante o experimento, ele mostrou-se algumas vezes pouco eficaz. Na ocasião da intervenção, alguns ratos apresentaram peles no intestino delgado, principalmente no íleo, dificultando a coleta do segmento intestinal e sua posterior fixação pelo "Bouin".

Quando se estudou o comportamento do peso dos animais, realizando a comparação dois a dois entre os grupos com hipertensão portal, verificou-se que os ratos dos grupos com 30 e 60 dias eram mais pesados que os ratos do grupo com 15 dias. Não foi encontrada diferença significativa de peso entre os grupos com 30 dias e com 60 dias (quadro A1).

A anestesia utilizada permitiu realizar os procedimentos cirúrgicos com conforto e segurança. Ocorreu, no entanto, parada respiratória em quatro animais no período per-operatória, facilmente revertida.

A via de acesso utilizada permitiu ampla exposição do hilo hepático, fácil dissecação da veia porta e realização segura da estenose parcial da veia porta. Na reoperação, houve uma ampliação da incisão mediana na sua porção púbica,

obliquamente, à direita de linha média, permitindo uma boa dissecação da artéria femoral direita e sua cateterização.

O método utilizado neste experimento para induzir a hipertensão portal em ratos foi previamente descrito.⁴⁵ No presente estudo, com relação à comparação do peso, pressão arterial (PA) e pressão venosa portal (PVP) entre o grupo controle e os grupos com estenose parcial da veia porta, verificou-se uma diferença significativa apenas em relação à pressão venosa portal ($p < 0,01$). Nos grupos com estenose parcial da veia porta (com hipertensão portal), a pressão venosa portal foi significativamente maior que no grupo controle, resultado semelhante ao encontro por REILLY & NIELSOW⁵⁴ o modelo experimental de hipertensão portal utilizado demonstrou que, na segunda semana (quinze dias) após a ligadura parcial da veia porta, o aumento na pressão da veia porta foi significativo (quadro A1), variação esta que está de acordo com a encontrada na literatura.^{27, 29}

Neste estudo, constatou-se que não ocorreu nenhum grau significativo de alteração do parênquima hepático, ou seja, a histologia do fígado permaneceu normal.

Observou-se, macroscopicamente, uma intensa vasodilatação esplâncnica (foto 4). Em pacientes com hipertensão portal, principalmente naqueles com trombose da veia porta, mas também nos cirróticos, estas alterações. No fluxo esplâncnico e suas conseqüências diretas permanecem pouco conhecidas, uma vez que não existe um método de avaliação que permite um acesso em separado do fluxo portal e do fluxo sanguíneo arterial. No entanto, muitos argumentos indiretos sustentam a idéia que, em

tais pacientes, o fluxo sangüíneo esplâncnico deve estar aumentado:

- a) anastomose espontânea porto-cava é uma complicação conhecida da hipertensão portal;⁵⁹
- b) uma grande quantidade do fluxo das artérias esplênica e mesentérica superior e inferior é desviada para dentro do território venoso da veia cava;⁴³
- c) o fluxo sangüíneo hepático, em geral, está diminuído;^{44, 45}
- d) ocorre um aumento do débito cardíaco.^{21,49}

Quando se estudou comparativamente a presença de congestão vascular intramural (quadro 4), constatou-se uma congestão severa no grupo 1 (quinze dias), quando comparado ao grupo controle. Recentes estudos têm implicado agentes humerais e uma resposta vascular diminuída do vasoconstritor norepinefrina, como mediadores do aumento do fluxo sangüíneo intestinal em resposta à hipertensão portal.^{4, 37} Segundo LEE et al. as alterações circulatórias na hipertensão portal podem resultar da produção de substâncias vasoativas no intestino, que escapam da inativação hepática através da circulação colateral (drenagem venosa direta das vísceras esplâncnicas para a veia cava). Em consequência disto, ocorre uma significativa modificação na distribuição do fluxo sangüíneo intramural nos órgãos gastrointestinais.^{14, 26}

BENOIT et al. afirmaram que a magnitude do aumento do fluxo sangüíneo na hipertensão portal não é uniforme através do trato alimentar. A resposta vasodilatadora à hipertensão portal aumenta o fluxo sangüíneo nos diferentes segmentos do intestino delgado, na seguinte ordem: 42% para o duodeno, 52% para o

jejuno e 45% para o íleo. Isto contrasta com o aumento do fluxo sanguíneo de 102% para o estômago, 79% para o cólon e 66% de aumento do fluxo no esôfago.³ Porém, ainda não foi esclarecida a razão de a resposta vasodilatadora para o estômago, cólon e esôfago na hipertensão portal ser maior que no intestino delgado.

Em animais de experimentação normais, o fluxo sanguíneo esplâncnico é equivalente ao fluxo sanguíneo hepático, porém, em ratos com estenose da veia porta, o fluxo sanguíneo esplâncnico é aproximadamente duas vezes maior que o fluxo sanguíneo hepático.⁴² O aumento do fluxo sanguíneo no território venoso portal, devido, principalmente, ao aumento do fluxo sanguíneo intestinal, deve resultar em uma abertura parcial dos shunts entre o território porto-cava. Esta grande quantidade de shunts foi previamente demonstrada por CHOJKIER & GROSZMANN, em ratos com hipertensão portal devido à estenose da veia porta ou à cirrose.¹³

A hipertensão portal é uma causa freqüente de edema intersticial no intestino delgado. O grande aumento na pressão esplâncnica produz edema intersticial nas camadas mucosa, muscular e serosa da parede intestinal. A severidade e a freqüência deste edema dependem do local de constrição da veia porta.^{1,50} Parece não haver correlação entre a magnitude das alterações estruturais e a pressão portal.⁵⁰ Secreção intestinal (secreção do filtrado) e dilatação dos espaços intercelulares são freqüentemente observadas em animais de experimentação, após elevação aguda da pressão portal (25 mmHg de aumento).

Neste estudo encontrou-se edema severo na camada submucosa (foto 13) principalmente no grupo 2 (30 dias), no duodeno e jejuno, o que se encontra em concordância com os achados de VERZAR et al., ao afirmarem que a oclusão parcial da veia porta produz um edema intersticial proeminente da mucosa intestinal e uma dilatação notável dos linfáticos da mucosa.^{62,74}

NORMAN et al., realizando biópsias de jejuno em pacientes com cirrose avançado, encontraram na histologia da mucosa jejunal edema de Vilus, dilatação de espaços intercelulares e lesão epitelial.⁴⁸ Porém, em pacientes com oclusão da veia porta, sem cirrose, ocorre um edema intersticial proeminente da mucosa, além de uma dilatação notável dos linfáticos desta mucosa.^{62, 74} Mas nenhuma alteração nas camadas serosa e muscular é observada, provavelmente devido ao fato de que nesta condição não é freqüente o desenvolvimento de ascite.⁷⁴ Ao contrário da hipertensão portal na cirrose, um aumento da pressão portal, devido a causas extra-hepáticas, leva à transudação de fluido para dentro do lúmen intestinal e produz somente uma ascite transitória e moderada.

Neste estudo, encontrou-se um espessamento significativo da camada serosa do duodeno ($p < 0,05$) no grupo com hipertensão portal com evolução de 60 dias (grupo 3) (gráfico 6). Não se observou presença de ascite em nenhum dos grupos estudados.

Através da análise estatística (quadro 2), verificou-se que, quando comparados o grupo controle e os grupos com hipertensão portal (grupos 1, e e 3), a submucosa ($p < 0,05$) e a muscular circular ($p < 0,02$) do duodeno apresentaram uma espessura menor no grupo 2, conseqüentemente valor médio maior na espessura das respectivas camadas do grupo controle

(gráficos 3 e 4). As células epiteliais apresentaram uma diferença significativa ($p < 0,01$) na sua altura no grupo 2 e no grupo 3 (gráfico 7).

O grupo 3, com 60 dias de evolução pós-operatória, destaca-se com a serosa duodenal ($p < 0,05$) aumentada e as células epiteliais ($p < 0,01$) também com altura significativamente maior (gráficos 6 e 7).

No jejuno, em relação à muscular longitudinal ($p < 0,02$), ocorreu um aumento na espessura no grupo 1. Já no grupo 2 (com hipertensão portal com 30 dias de evolução pós-operatória), em relação à muscular circular ($p < 0,01$) e a muscular longitudinal ($p < 0,01$), ocorreu uma diminuição no seu diâmetro, em comparação ao grupo controle (gráficos 4 e 5). As células epiteliais do jejuno ($p < 0,02$) no grupo 2 estavam com altura maior em relação ao grupo controle (gráfico 7).

No íleo, a mucosa ($p < 0,01$) no grupo 1 apresentou espessura diminuída ($p < 0,01$), e a sua camada muscular circular ($p < 0,01$) teve espessura aumentada em relação ao grupo controle (gráficos 1 e 4). Já no grupo 2 (com 30 dias), a camada muscular da mucosa do íleo ($p < 0,05$) apresentou um diâmetro maior na espessura (gráfico 2).

Os achados deste estudo apontam para o fato de as alterações morfológicas no intestino delgado, nos animais, poderem ser consideradas como um dos fatores contribuintes para as alterações na absorção intestinal observadas na desnutrição dos pacientes portadores de hipertensão portal.

5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos no presente experimento, este estudo chegou às seguintes conclusões:

1. A ligadura parcial da veia porta é um procedimento bem tolerado pelo rato.
2. A técnica de ligadura parcial da veia porta utilizada no experimento é efetiva para produzir hipertensão portal no rato.
3. A hipertensão portal em ratos produz alterações morfológicas estatisticamente significativas: no duodeno, na camada serosa, submucosa e na camada muscular circular; no jejuno, alterações na camada muscular longitudinal e na camada muscular circular e no íleo, nas camadas mucosa, muscular da mucosa e muscular circular.
4. No duodeno e jejuno, as células epiteliais apresentaram um aumento de altura nos ratos com hipertensão portal.
5. O aumento da congestão intramural, observado na hipertensão portal com ratos, foi de caráter transitório.
6. Houve um edema a importante na submucosa nos animais com hipertensão portal.
7. A estenose parcial da veia porta em ratos não causa alterações no parênquima hepático.

ANEXO - QUADROS ESTATÍSTICOS

QUADRO A1 - MÉDIA, DESVIO PADRÃO, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO, DOS GRUPOS CONTROLE E DOS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL EM RELAÇÃO AO PESO E AS PRESSÕES ARTERIAL (PA) E VENOSA (PVP)

ANÁLISE	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
GRUPO CONTROLE				
15 Dias				
- Peso (gr)	283,20	11,61	275,00	303,00
- PA	71,00	6,52	65,00	80,00
- PVP	7,80	1,30	6,00	9,00
30 Dias				
- Peso (gr)	331,20	22,15	298,00	350,00
- PA	68,00	15,65	40,00	75,00
- PVP	6,50	1,50	4,00	8,00
60 Dias				
- Peso (gr)	336,61	18,56	308,40	346,50
- PA	70,00	0,00	70,00	70,00
- PVP	7,40	0,55	7,00	8,00
GRUPO COM HIPERTENSÃO PORTAL				
15 Dias				
- Peso (gr)	295,40	45,32	236,00	387,00
- PA	70,13	13,45	40,00	92,00
- PVP	12,60	2,13	10,00	17,00
30 Dias				
- Peso (gr)	331,79	40,97	278,00	427,00
- PA	64,00	7,87	45,00	75,00
- PVP	13,13	2,32	9,00	17,00
60 Dias				
- Peso (gr)	354,44	27,07	326,30	406,00
- PA	69,33	7,04	55,00	85,00
- PVP	13,60	2,56	8,00	18,00

QUADRO A2 - MÉDIA DESVIO PADRÃO, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO, DOS GRUPOS CONTROLE E OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO DUODENO

FRAGMENTO DO DUODENO	GRUPO CONTROLE 1 (n = 5)				GRUPO 1 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	747,96	23,00	731,70	780,48	751,21	64,81	617,88	845,52
Muscular da Mucosa	10,25	2,08	9,32	13,98	12,74	5,12	9,32	23,30
Submucosa	31,69	12,50	18,64	46,60	35,42	12,55	18,64	65,24
Muscular Circular	109,04	33,05	83,88	163,10	95,06	20,14	69,90	139,80
Muscular Longitudinal	27,96	9,32	13,98	37,28	27,34	9,94	13,98	46,60
Serosa	9,32	5,71	4,66	18,64	8,70	5,24	4,66	23,30
Células Epiteliais (alt)	32,62	4,66	27,96	37,28	31,07	2,27	27,96	32,62

FRAGMENTO DO DUODENO	GRUPO CONTROLE 2 (n = 5)				GRUPO 2 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	697,96	80,04	618,88	796,44	717,51	43,04	650,40	813,00
Muscular da Mucosa	11,65	2,33	9,32	13,98	9,32	2,49	4,66	13,98
Submucosa	58,25	18,20	39,61	88,54	40,08	4,92	32,62	51,26
Muscular Circular	108,11	24,30	83,88	139,80	78,09	12,99	51,26	104,18
Muscular Longitudinal	31,68	16,90	18,64	60,52	32,00	9,13	18,64	46,60
Serosa	9,32	3,30	4,66	13,98	7,77	5,19	4,66	23,30
Células Epiteliais (alt)	27,96	0,00	27,96	27,96	34,58	4,10	27,96	41,04

FRAGMENTO DO DUODENO	GRUPO CONTROLE 3 (n = 5)				GRUPO 3 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	715,44	66,05	650,40	796,74	708,82	67,07	617,88	813,00
Muscular da Mucosa	10,13	1,82	9,32	13,98	11,10	2,43	9,32	16,31
Submucosa	37,28	9,32	27,96	51,26	43,28	8,03	23,30	55,92
Muscular Circular	91,00	27,89	65,24	128,82	78,79	24,81	51,26	135,14
Muscular Longitudinal	47,53	33,83	23,30	107,18	39,61	12,61	23,30	55,92
Serosa	7,46	2,55	4,66	9,32	10,70	4,04	4,66	18,64
Células Epiteliais (alt)	23,64	2,81	20,00	27,80	31,97	3,85	27,00	39,00

NOTA: Valores dados em micrômetros. As células epiteliais fornecem valores da altura.

QUADRO A3 - MÉDIA DESVIO PADRÃO, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO, DOS GRUPOS CONTROLE E OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL DO JEJUNO

FRAGMENTO DO JEJUNO	GRUPO CONTROLE 1 (n = 5)				GRUPO 1 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	650,40	53,93	585,36	731,70	634,14	62,37	487,80	682,92
Muscular da Mucosa	9,32	3,30	4,66	13,98	9,32	2,49	4,66	13,98
Submucosa	23,30	7,37	13,98	32,62	23,30	4,31	18,64	27,96
Muscular Circular	62,44	17,31	37,28	83,88	66,48	16,75	32,62	83,88
Muscular Longitudinal	20,50	2,55	18,64	23,30	25,47	5,53	18,64	37,28
Serosa	4,66	0,00	4,66	4,66	4,97	1,20	4,66	9,32
Células Epiteliais (alt)	29,82	2,55	27,96	32,62	29,20	3,72	23,30	32,62

FRAGMENTO DO JEJUNO	GRUPO CONTROLE 2 (n = 5)				GRUPO 2 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	617,88	25,71	585,36	650,40	617,88	39,35	552,84	699,10
Muscular da Mucosa	7,92	2,08	4,66	9,32	9,32	2,92	6,99	18,64
Submucosa	23,30	3,68	18,64	27,96	24,08	6,27	13,98	37,28
Muscular Circular	69,90	4,66	65,24	74,56	50,95	10,45	27,96	72,23
Muscular Longitudinal	29,82	5,31	23,30	37,28	20,19	5,40	9,32	27,96
Serosa	4,66	0,00	4,66	4,66	4,66	0,00	4,66	4,66
Células Epiteliais (alt)	23,30	3,30	18,64	27,96	27,65	2,77	23,30	32,62

FRAGMENTO DO JEJUNO	GRUPO CONTROLE 3 (n = 5)				GRUPO 3 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	624,38	73,24	569,10	747,92	584,34	64,84	487,80	699,18
Muscular da Mucosa	8,39	3,90	4,66	13,98	8,39	1,93	4,66	9,32
Submucosa	22,37	2,08	18,64	23,30	27,65	10,04	13,98	46,60
Muscular Circular	78,29	14,88	55,92	97,86	73,63	24,10	37,28	139,80
Muscular Longitudinal	28,89	3,90	23,30	32,62	33,24	14,19	13,98	69,90
Serosa	6,52	2,55	4,66	9,32	5,59	1,93	4,66	9,32
Células Epiteliais (alt)	27,96	0,00	27,96	27,96	27,96	4,89	23,30	37,28

NOTA: Valores dados em micrômetros. As células epiteliais fornecem valores da altura.

QUADRO A4 - MÉDIA DESVIO PADRÃO, VALOR MÍNIMO E MÁXIMO, DOS GRUPOS CONTROLE E OS GRUPOS COM HIPERTENSÃO PORTAL, EM RELAÇÃO AO ÍLEO

FRAGMENTO DO ÍLEO	GRUPO CONTROLE 1 (n = 5)				GRUPO 1 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	608,12	18,54	585,36	634,14	552,91	34,70	504,06	617,88
Muscular da Mucosa	10,25	2,08	9,32	13,98	11,18	2,95	9,32	18,64
Submucosa	24,23	6,08	18,64	32,62	23,61	7,36	9,32	32,62
Muscular Circular	68,97	21,46	32,62	88,54	100,66	26,82	69,90	186,40
Muscular Longitudinal	41,94	25,09	18,64	83,88	27,03	9,02	13,98	46,60
Serosa	4,66	0,00	4,66	4,66	6,52	3,86	4,66	18,64
Células Epiteliais (alt)	25,16	2,55	23,30	27,96	24,54	2,13	23,30	27,96

FRAGMENTO DO ÍLEO	GRUPO CONTROLE 2 (n = 5)				GRUPO 2 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	504,22	32,66	455,28	536,88	491,20	60,06	373,98	552,84
Muscular da Mucosa	6,99	2,33	4,66	9,32	10,56	4,30	4,66	23,30
Submucosa	27,96	5,71	23,30	37,28	26,56	5,20	16,31	39,61
Muscular Circular	74,56	16,80	51,26	93,20	57,47	13,02	32,62	79,22
Muscular Longitudinal	23,30	6,59	18,64	32,62	24,23	5,69	16,31	39,61
Serosa	4,66	0,00	4,66	4,66	5,44	1,69	4,66	9,32
Células Epiteliais (alt)	23,30	0,83	22,00	24,30	23,28	1,09	20,00	25,00

FRAGMENTO DO ÍLEO	GRUPO CONTROLE 3 (n = 5)				GRUPO 3 (n = 15)			
	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo	Média	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
Mucosa	523,57	87,11	406,50	601,62	514,25	39,45	427,80	569,10
Muscular da Mucosa	9,32	3,30	4,66	13,98	11,18	4,24	4,66	18,64
Submucosa	34,48	7,07	27,96	46,60	35,11	10,55	18,64	60,58
Muscular Circular	79,22	17,44	55,92	93,20	77,98	10,19	55,92	93,20
Muscular Longitudinal	39,14	17,62	18,64	65,24	35,42	12,43	23,30	74,56
Serosa	8,39	6,08	4,66	18,64	5,90	2,13	4,66	9,32
Células Epiteliais (alt)	23,30	0,00	23,30	23,30	22,99	2,13	18,64	27,96

NOTA: Valores dados em micrômetros. As células epiteliais fornecem valores da altura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ASTALDI, G.; STROSSELLI E. Peroral biopsy of the intestinal mucosa in hepatic cirrhosis. *Am J. Dig. Dis* 1960; 6:603-12.
- 2 BARROWMAN, J.A. Physiology of the gastrointestinal lymphatic system. Cambridge, UK : Cambridge University Press, 1978.
- 3 BENOIT, J.N.; WILLIAM, A.; WOMACK, R.J.; KORHTUIS, W.H. WILBORN, and D. Neil Granger. Chronic portal hypertension: effects on gastrointestinal blood flow distribution. Departments of Physiology and Anatomy, University of South Alabama, College of Medicine, Mobile, Alabama. G535-G539.
- 4 BENOIT, J.N., BARROWMAN, J.A.; HARPER, S.L.; KVIETYS, P.R. and GRANGER, D.N. Role of humoral factors in the intestinal hyperemia associated with chronic portal hypertension. *Am. J. Physiol.* 247 (Gastrointest. Liver Physiol. 10): G 486-G493, 1984.
- 5 BENOIT, J.N.; WOMACK W.A.; HERNANDEZ L. and GRANGER, D.N. "Forward" and "back ward" flow mechanisms of portal hypertension: relative contributions in the portal vein-stenosed rat. *Gastroenterology* 89:1092-1096, 1985.
- 6 BLAKEMORE, A.H.; and LORD, J.W., JR. The technique of vitallium tubes in establishing portacaval shunts for portal hypertension. *Ann. Surg.*, 1945, 122:476-488.
- 7 BLANCHET, L.; and LECREC, D. Changes in splanchnic blood flow in portal hypertensive rats. *Eur. J. Clin. Invest.* 12:327-330, 1982.
- 8 BOERMA, I. Surgical therapy for bleeding varices of esophagus during hepatic cirrhosis and Banti's disease. *Med. Tijdschr. Geneesk.*, 1949, 93:4174-4182.
- 9 BROWN, J.L., and BUSUTTIL, R.W. Portal hypertension. In: *Vascular Surgery - A Comprehensive Review*. Edited by W.S. Moore. P. 777-819. Orlando: Grune & Stratton, Inc., 1983.
- 10 BUHAC, J.; JARMOLYCH, J. Histology of the intestinal peritoneum in patients with cirrhosis of the liver and ascites. *Dig. Dis. Sci.* 1978; 23:417-22.

- 11 BUSUTIL, R.W.; BRIN, B., and TOMPKINS, R.K. Matched control study of distal splenorenal and portacaval shunts in the treatment of bleeding esophageal varices. *Am. J. Surg.*, 1979, 138:62-67.
- 12 CHILD, C.G. The liver and Portal Hypertension. Pp. 50-60. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1974.
- 13 CHOJKIER, M. & GROSZMANN, T.J. (1981). Measurement of portal-systemic shunting in the rat by using Y - Labeled microspheres. *American Journal of Physiology*, 240, G371-G375.
- 14 CHOU, C.C.; and KVIETYS, P.R. Physiological and pharmacological alterations in gastrointestinal blood flow. In: *Mesasurement of Blood flow: Applications to the splanchnic Circulation*, edited by D.N. Granger and G.B. Bulkley. Baltimore; M.D: Williams & Wilkins, 1981. p. 477-509.
- 15 CONN, H.O. Ideal treatment of portal hypertention in 1985. In: *Clinics of Gastroenterology: Portal Hypertention*. Edited by J. P. Benhamou and D. Lecrec Pp. 259-288. Londo: W.B. Sounders Co, 1985.
- 16 CRAWFOORD, C. and FRECKNER, P. New surgical treatment of varicose veins of the esophagus. *Acta Otolaryngol.*, 1939, 27:422-425.
- 17 DONOVAN, A.J., and CONVEY, P.C. Early history of the portacaval shunt in humans. *Surg. Gynecol. obstet.*; 1978, 147:423-430.
- 18 ECK, N.V. On the question of the portal vein. *Voen. Med. Z h.*, 1877, 130:1-2 (Tranlation in *Surg. Gynecol. obstet.*, 1953; 96:375-376.
- 19 ENGERIST, I.F.,GOLDING, M.R. AIELLO, R.G. Fierst SM, Solomon NA: The effect of portal hypertension on intestinal absorption. *Surg. Gynecol. Obstet* 120:87-91, 1965.
- 20 ERNESTO, L.G. Bases anatômicas, fisiológicas e técnicas da cirurgia. Goffi, 3. ed. p. 737-751.
- 21 EVEN, P.; NICOLTO, F.; BENHAMOU, J.P.; FAUVERT, R. Le débit cardiaque au cours des maladies du foie. *Rev. Intern Hepatol* 1966; 16:955-83.
- 22 FISCHER, B.; LEE, S.; FEDOR, E.J. LEVINE, M. Intestinal absorption and nitrogen balance following portacaval shunt. *Ann Surg.* 167-41-6, 1968.
- 23 GABUZDO, G.L.; DAVIDSON, C.S. Protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver. *Ann NY Acad Sci* 57:776-784, 1954.

- 24 GORDON, M.J., and DEL GUERCO, L.R.M. Late effects of portal systemic shunting procedures on cardiorespiratory dynamics in man. *Ann. Surg.*, 1972, 176:672-679.
- 25 GRANDISON, A.S.; HARRISON, ID; SHIELDS, T. Effects of wide variations in portal pressure on mesenteric blood flow and absorption from the canine colon. *Gut* 21:475-9, 1980.
- 26 GREENWAY, C.F. Neural control and autoregulatory escape. In: *Physiology of the Intestinal Circulation*, edited by A.P. Shepherd and D.N. Granger. New York: Raven, 1984. p. 61-71.
- 27 GROSZMANN, R.J.; VOROBIOFF, J. & RILEY, E (1982). Splanchnic hemodynamics in portal hypertensive rats: measurements with Y - Labeled microspheres. *American Journal of Physiology*, 242, G156-G160.
- 28 HAHN, M., MESSEM, M.; NENCKI, M., and PAWLOW, J. Die erk'sche Fistel Zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Arch. Enper. Pathol. Pharenokol.*; 1893,32:161-167.
- 29 HALVORSEN, J.F. & MYKING, A.O (1979). Prehepatic portal hypertension in the rat. Immediate and long-term effects on portal vein and aortic pressure of a graded portal vein stenosis, followed by occlusion of the portal vein and spleno-renal collaterals. *European Surgical Research*, 11, 89-98.
- 30 HENDERSON, J.M., and WARREN, W.D. Surgical complications of cirrosis and portal hypertension. In: *Davis - Christopher Textbook of Sugery*. Edited by D.C. Sabiston. 13th ed., pp. 1095-1116. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1986.
- 31 HENDERSON, J.M.; MILLIKAN, W.J.; WRIGHT-BACON, L.; and other. Hemodynamics cirrhotics folowing distal splenorenal shunt - Effect on suvival? *Ann. Surg.*, 1983, 198:325-334.
- 32 HISTOPATHOLOGICAL TECHINIC. A.A KRAJIAN, S.D., R.B.H. GRADWOHL, M.D. Ed. The C.V. Mosby Company 1952.
- 33 IBER, F.L. Normal and pathologic physiology of the liver. In: *Sodeman WA, Sodeman WA, JR, eds. Pathologic physiology*. Philadelfhia Sauders, 1974:790-817.
- 34 JACKSON, F.C.; PERRIN, E.B.; SMITH, A.G., and others. A clinical investigation of the portacaval shunt - II, Survival analysis of the prophy lactic operation. *Am.J. Surg.*, 1968, 115:22-42.
- 35 JAMES, J.H.; JEPPSON, B.; ZIPARO, V. et al. Hyperammonemia, plasma amino acid imbalance and blood-brain amino acid transport. A unified theory of portal systemic encephalopathy. *Lancet* 1:772-775, 1979.

- 36 JOHNSTON, G.W., and RODGERS, H.W. A review of 15 years experience in the use of sclerotherapy in the control of acute hemorrhage for esophageal varices. *Br. J. Surg.*, 1973, 60:797-799.
- 37 KIEL, J.W.; PITTS, V.; BENOIT, J.N.; GRANGER, D.N. and SHEPHERD, A.P. Reduced vascular sensitivity to norepinephrine in portal hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 248 (Gastrointest. Liver Physiol. 11): G192-G195, 1985.
- 38 KOYAWA, K.; TAKAGI, Y.; OUCHI, K., and others Results of esophageal transection for esophageal varices. *Am. J. Surg.*, 1980, 139:204-209.
- 39 LANA, J.C.; ROCHA FO, A., CARVALHO, W.C., SOBRINHO, J.M.L. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 12:385, 1966.
- 40 LANGER, B.; ROTSTEIN, L.E.; STONE, R.M., and others. A prospective, randomized trial of selective distal splenorenal shunt. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1980, 150:45-48.
- 41 LANGER, B.; STONE, R.M.; COLAPINTO, R.F, and others. Clinical spectrum of the Budd-Chiari syndrome and its surgical management. *Am. J. Sug.*, 1975, 129:137-145.
- 42 LAURENCE, Blanchet & DIDIER, Lebuc. *European Journal of Clinical Investigation* (1982) 12, 327-330. Changes in splanchnic blood flow in portal hypertensive rats.
- 43 LEBREC, D.; KOTELANSKI, B.; COHN, J.N. Splanchnic hemodynamics in cirrhotic patients with esophageal varices and gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1976, 70 : 1108-11.
- 44 LEBREC, D.; SICOT, C.; BENHAMOU, J.P. Debit sanguin hépatique, hypertension portale et insuffisance hépatocellulaire chez les malades atteints de cirrhose alcoolique. *Arch fr Mal App. Dig* 1973; 62:465-71.
- 45 LEE, S.S., GIROD, C.; VALLA, D.; GEOFFROY, P.; LEBREC, D. Effects of pentobarbital sodium on the splanchnic hemodynamics of normal and portal hypertensive rats. *Am J. Phyiol.* 1085; 249:G528-G532.
- 46 LIFSON, N. Fluid secretion and hydrostatic pressure relationships in the small intestine. In: Binder JH, ed. *Mechanisms of intestinal secretion*. New York: AR Liss, Inc., 1979:249-61.
- 47 LOSOWSKI, M.S.; WALTER, B.E. Liver disease and malabsorption. *Gastroenterology* 56:589-600, 1969.
- 48 MURRAY, J.F.; DAWSON, A.M. and SHENLOCK, S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J. Med.* 24:358-367, 1985.

- 49 MURRAY, J.F.; DAWSON, A.M.; SHERLOCK, S. Circulatory changes in chronic liver disease. *Am J. Med* 1958; 24:358-67.
- 50 NORMAN, D.A.; ATKINS, J.A.; SIELIG, L.I.; GOMES-SANCHEZ, C.; KREJS, G. Water and electrolyte movement and mucosal morphology in the jejunum of patients with portal hypertension. *Gastroenterology* 79:707-715, 1980.
- 51 PAQUET, K.J., and FLEIG, W.E. Sclerotherapy of esophageal varices. In: *Endoscopic Control of Gastrointestinal Hemorrhage*. Edited by J.P. Papp. Pp. 43-71. Boca Raton, Florida : CRC Press, 1981.
- 52 PETERS, R.M., and WOMACK, N.A. Surgery of vascular distortions in cirrhosis of liver. *Ann. Surg.*, 1961, 154:432-440.
- 53 REILLY, J.A., FORST, C.F., NIELSON, E.; QUIGLEY, E.M.M.; RIKKERS, L.F. The effect of portal hypertension on gastric emptying of liquids *Current Surg.* 1989; 46:33-35.
- 54 REYNOLDS, T.B., MIKKELSEN, W.P., REDEKER, A.G. Yamahiro H.S. The effect of a side to side portacaval shunt on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *J. Clin. Invest* 1962; 41:1242-8.
- 55 SHALDON, S., and SHERLOCK, S. Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and the reticuloses. *Am. J. Surg.*, 1962, 32:758-762.
- 56 SHALDON, S.; CHIANDUSSI, L.; GUEVARA, L., and others. The measurement of hepatic blood flow and intrahepatic shunted blood flow by colloidal, heat denatured serum albumin labelled with I^{131} . *J. Clin. Invest.*, 1969, 40: 1038-1040.
- 57 SHERLOCK, S. Classification and functional aspects of portal hypertension. *Am. J. Surg.*, 1973, 127:121-128.
- 58 SHERLOCK, S. *Rev. Int. Hepatologic*, 17-713, 1967.
- 59 SHERLOCK, S. The portal venous system and portal hypertension. In: *Diseases of the liver and biliary system*, 5th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975:150-216.
- 60 SHIELDS, R.; CODE, C.F. Effect of increased portal pressure on absorption of water and sodium from the ileum of dogs. *Am. J. Physiol* 200:775-80, 1961.
- 61 SUGIURA, M., and FUTAGAWA, S. A new technique for treating esophageal varices. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1973, 66:677-685.
- 62 VERZAR, F.; McDOUGALL, E.J. Absorption from the intestines. London : Longmans, 1936.

- 63 VIDAL, M. Traitement chirurgical des ascites dans les cirrhoses de la foie. 16 th Cong. Franc. Chir., 1903, 16:294-296.
- 64 VOROBIOFF, J.J.E, BREDFELDT and GROSZMANN, R.J. Hyperdynamic circulation in portal-hypertensive rat model: a primary factor for maintenance of chronic portal hypertension. Am. J. Physiol. 244 (Gastrointest. Liver Physiol. 7): G52-G57, 1983.
- 65 WARREN, W.D. Presidential address: Reflections on the early development of portocaval shunts. Ann Surg., 1980, 191:519-527.
- 66 WARREN, W.D., and MILLILKAN, W.J.; JR. Selective transsplenic procedure: Changes in technique after 300 cases. Contemp. Surg., 1981, 18:11.
- 67 WARREN, W.D., MILLIKAN, W.J.; JR., HENDERSON, J.M., and others. Ten years of portal hypertensive surgery at Emory: Results and new perspectives. Ann. Surg., 1982, 195:530-535.
- 68 WHIPPLE, A.O. The problem of portal hypertension in relation to the hepatosplenopathies. Ann. Surg., 1945, 122:449-475.
- 69 WHIPPLE, G.H.; ROBSCHKEIST - ROBBINS, F.S.; and HAWKINS, W.B. Eck fistula liver subnormal in producing hemoglobin and plasma proteins on diets low in iron. J. Exp. Med., 1945, 81:171-191.
- 70 WITTE, C.L., WITTE, M.H. The circulation in portal hypertension. Yale J. Biol. Med. 1975; 48:141-55.
- 71 WITTE, C.L.; WITTE, M.H.; DUMONT, A.E. Lymph imbalance in the genesis and perpetuation of the ascites syndrome in hepatic cirrhosis. Gastroenterology 1980; 78:1059-68.
- 72 WITTE, M.H., WITTE, C.L. Physiologic factors involved in the causation of cirrhotic ascites. Gastroenterology 1971; 61:742-50.
- 73 WITTE, M.H.; WITTE, C.L.; DUMONT, A.E. Estimates of net transcapillary water and protein flux in the liver and intestine of patients with portal hypertension from hepatic cirrhosis. Gastroenterology 1981; 80:265-73.
- 74 YOFFEY, J.M., COURTICE, F.C. Lymphatics, lymph and the lymphomyeloid complex. New York, London : Academic Press, 1970.
- 75 ZEPPA, R.; HENSLEY, G.T., and LEVI, J.V. The comparative survival of alcoholics versus nonalcoholics with the distal splenorenal shunts. Ann. Surg., 1978, 187:510-514.